

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VARIVAX prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
cepivo proti noricam (varicella) (živo)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po pripravi cepiva en odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Virus varicella* sev Oka/Merck (živ, oslavljen) ≥ 1.350 PFU**

*pridobljen v humanih diploidnih celicah (MRC-5)

**PFU = enote, ki tvorijo plak (*Plaque-forming units*)

Cepivo lahko v sledih vsebuje neomicin (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje

bel do sivobel prašek in bister, brezbarven tekoči vehikel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo VARIVAX je indicirano za cepljenje proti noricam od 12. meseca starosti dalje (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

S cepivom VARIVAX se lahko v posebnih primerih, npr. v skladu z nacionalno shemo cepljenja ali v primeru izbruha bolezni, cepi dojenčke, starejše od 9 mesecev (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1).

S cepivom VARIVAX se lahko cepi tudi dovzetne posameznike, ki so bili izpostavljeni noricam. Cepljenje v 3 dneh po izpostavitvi lahko prepreči klinično izraženo okužbo ali spremeni potek bolezni. Poleg tega nekateri podatki v omejenem številu kažejo, da lahko cepljenje do 5 dni po izpostavitvi spremeni potek okužbe (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Cepivo VARIVAX je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Osebe, mlajše od 9 mesecev

S cepivom VARIVAX se ne sme cepiti oseb, mlajših od 9 mesecev.

Osebe, starejše od 9 mesecev

Osebe morajo za zagotovitev optimalne zaščite proti noricam prejeti dva odmerka cepiva VARIVAX (glejte poglavje 5.1).

- Osebe, stare od 9 do 12 mesecev
V primerih, ko se s cepljenjem prične med 9. in 12. mesecem starosti, je potreben drugi odmerek cepiva, in sicer v razmiku najmanj 3 mesecev (glejte poglavje 5.1).
- Osebe, stare od 12 mesecev do 12 let
Pri osebah, starih od 12 mesecev do 12 let, mora med prvim in drugim odmerkom preteči vsaj en mesec (glejte poglavje 5.1).

Opozorilo: ustrežna uradna priporočila se lahko razlikujejo glede potrebe po enem ali dveh odmerkih in v razmiku med odmerkoma cepiva, ki vsebuje virus noric.

Otroci, stari 12 mesecev do 12 let, z asimptomatsko okužbo s HIV [CDC razred 1] s starostno specifičnim odstotkom limfocitov T CD4+ $\geq 25\%$ morajo dobiti dva odmerka v razmiku 12 tednov.

- Osebe, stare 13 let ali več
Osebe, stare 13 let ali več, morajo dobiti dva odmerka v razmiku 4–8 tednov. Če je presledek med odmerkoma daljši od 8 tednov, je treba z drugim odmerkom cepiti čim prej (glejte poglavje 5.1).

Na voljo so podatki o učinkovitosti zaščite, ki je trajala do 9 let po cepljenju (glejte poglavje 5.1). Vendar pa potrebe po obnovitvenih odmerkih do sedaj še niso določili.

Pri cepljenju seronegativnih oseb s cepivom VARIVAX pred načrtovanim ali možnim zmanjšanjem imunosti (npr. pri bolnikih, ki čakajo na presaditev organov, ali pri bolnikih z rakom v obdobju remisije), je treba pri načrtovanju časa cepljenja upoštevati interval po drugem odmerku, preden lahko pričakujemo maksimalno zaščito (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Podatkov o učinkovitosti zaščite ali imunskem odzivu na cepivo VARIVAX pri seronegativnih osebah, starejših od 65 let, ni.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno (i.m.) ali subkutano (s.c.).

Prednostno mesto injiciranja je anterolateralni predel stegna pri mlajših otrocih ter deltoidni predel pri starejših otrocih, mladostnikih in odraslih.

Pri bolnikih s trombocitopenijo ali katero motnjo koagulacije je treba cepivo injicirati subkutano.

NE INJICIRAJTE INTRAVASKULARNO.

Za previdnostne ukrepe, potrebne pred ravnanjem s cepivom ali dajanjem cepiva, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na katero koli cepivo proti noricam, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, želatino ali neomicin (lahko je prisoten kot ostanek v sledovih, glejte poglavji 2 in 4.4).
- Krvne diskrazije, levkemija, katera koli vrsta limfoma ali druge maligne novotvorbe, ki vplivajo na krvni in limfatični sistem.
- Osebe, ki prejemajo imunosupresivna zdravila (vključno z velikimi odmerki kortikosteroidov) (glejte poglavje 4.8).
- Huda humoralna ali celična (primarna ali pridobljena) imunska pomanjkljivost, npr. huda kombinirana imunska pomanjkljivost, agamaglobulinemija in AIDS ali simptomatska okužba s HIV ali za starost specifični odstotek CD4+ T-limfocitov pri otrocih do 12 mesecev: CD4+ $< 25\%$; pri otrocih med 12 in 35 meseci: CD4+ $< 20\%$; pri otrocih med 36 in 59 mesecev: CD4+ $< 15\%$ (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

- Osebe z družinsko anamnezo prirojene ali dedne imunske pomanjkljivosti, razen če je imunska sposobnost potencialnega prejemnika cepiva dokazana.
- Aktivna nezdravljena tuberkuloza.
- Katera koli bolezen z zvišano telesno temperaturo nad 38,5 °C; vendar pa malo zvišana telesna temperatura sama po sebi ni kontraindikacija za cepljenje.
- Nosečnost. Poleg tega ženska ne sme zanositi 1 mesec po cepljenju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, morajo biti vedno na voljo ustrezne možnosti za zdravljenje in nadzor, če bi prišlo do redke anafilaktične reakcije po uporabi cepiva.

Tako kot pri drugih cepivih obstaja možnost preobčutljivostnih reakcij ne le na aktivno sestavino, ampak tudi na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali neomicin (lahko je prisoten kot ostanek v sledovih, glejte poglavji 2 in 4.3).

Kot pri drugih cepivih tudi pri cepivu VARIVAX zaščita vseh cepljenih posameznikov pred naravno okužbo z noricami ni popolna. V kliničnih preskušanjih so ocenili le učinkovitost, ki se začne 6 tednov po enkratnem odmerku, pri zdravih otrocih, starih do 12 let, ali 6 tednov po drugem odmerku pri starejših preiskovancih (glejte poglavje 5.1).

Cepljenje lahko pride v poštev pri bolnikih z določenimi imunskimi pomanjkljivostmi, kadar koristi odtehtajo tveganja (npr. bolniki z asimptomatsko okužbo s HIV, pomanjkljivostjo IgG podrazreda, prirojeno nevtropenijo, kronično granulomatozno boleznijo in boleznijo z okvaro komplementa).

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, ki nimajo kontraindikacij za cepljenje s tem cepivom (glejte poglavje 4.3), odziv morda ne bo tako dober kot pri posameznikih z normalnim imunskim odzivom. Pri teh bolnikih se zato lahko kljub ustrezni uporabi cepiva v primeru stika pojavijo norice. Te bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov noric.

Prejemniki cepiva naj se 6 tednov po cepljenju izogibajo jemanju salicilatov (glejte poglavje 4.5).

Prenos

Redko lahko pride do prenosa cepilnega virusa varicella (sev Oka/Merck), kar se kaže kot okužba z noricami, vključno s širjenjem bolezni, s cepljenih oseb (pri katerih se ali pa se ne pojavi noricam podoben izpuščaj) na kontaktne osebe, dovzetne za norice, vključno z zdravimi posamezniki kot tudi posamezniki z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.8).

Zaradi tega naj se prejemniki cepiva, če je le mogoče, do 6 tednov po cepljenju skušajo izogniti tesnemu stiku z dovzetnimi posamezniki z velikim tveganjem.

V okoliščinah, kjer se stiku s posamezniki z velikim tveganjem ni mogoče izogniti, je treba pred cepljenjem pretehtati morebitno tveganje prenosa cepilnega virusa glede na tveganje okužbe in prenosa okužbe z divjim tipom virusa varicella (glejte poglavje 4.8).

Dovzetne osebe z velikim tveganjem so:

- posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3),
- nosečnice brez dokumentirane prejšnje okužbe z noricami ali laboratorijskega dokaza prebolele okužbe,
- novorojenčki mater brez dokumentirane prejšnje okužbe z noricami ali laboratorijskega dokaza prebolele okužbe.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepiva VARIVAX se v isti brizgi ne sme mešati s katerim koli drugim cepivom ali zdravilom. Druga cepiva ali zdravila je treba injicirati z drugo brizgo in na drugo vbodno mesto.

Sočasno cepljenje z drugimi cepivi

S cepivom VARIVAX so majhne otroke cepili sočasno, a na drugo vbodno mesto, s kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, s konjugiranim cepivom proti virusu *Haemophilus influenzae* tipa b, s cepivom proti hepatitisu B, s cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju - celularnim ali s peroralnim cepivom proti otroški ohromelosti. Ni bilo dokazov klinično pomembne razlike v imunskem odzivu na kateri koli antigen pri sočasnem cepljenju s cepivom VARIVAX. Če s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) ne cepimo sočasno z živim cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam, se je treba držati enomesečnega intervala med obema živima virusnima cepivoma.

Sočasnega cepljenja s cepivom VARIVAX in štiri-, pet- ali šestvalentnim cepivom (proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju - acelularnim [DTaP]) niso ocenjevali.

Cepljenje je treba odložiti za vsaj 5 mesecev po transfuziji krvi ali plazme ali prejemu normalnih humanih imunoglobulinov ali imunoglobulina proti varicelli-zoster (VZIG).

Uporaba krvnih derivatov, ki vsebujejo protitelesa proti virusu varicella-zoster, vključno z VZIG ali drugimi pripravki imunoglobulinov, v 1. mesecu po cepljenju s cepivom VARIVAX lahko oslabi imunski odziv na cepivo in tako zmanjša učinkovitost njegove zaščite. Zato se je treba en mesec po odmerku cepiva VARIVAX izogibati uporabi katerega koli od teh pripravkov, razen če je nujno potrebno.

Prejemniki cepiva naj 6 tednov po cepljenju s cepivom VARIVAX ne jemljejo salicilatov, ker so po jemanju salicilatov med okužbo z divjim tipom noric poročali o Reyevem sindromu (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

S cepivom VARIVAX niso izvedli študij na živalih glede sposobnosti razmnoževanja. Pri cepivu VARIVAX niso ovrednotili možnosti za škodljiv vpliv na plodnost.

Nosečnost

Nosečnic se ne sme cepiti s cepivom VARIVAX.

Študij s cepivom VARIVAX pri nosečnicah niso izvedli. Pri nosečnicah, ki so jih cepili s cepivom proti noricam, niso zabeležili okvare ploda. Ni znano, ali lahko cepivo VARIVAX okvari plod, če z njim cepimo nosečnico, ali če lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja.

Ženska 1 mesec po cepljenju ne sme zanositi. Ženskam, ki načrtujejo zanositev, je treba svetovati naj z zanositvijo počakajo.

Dojenje

Zaradi teoretičnega tveganja prenosa cepilnega seva virusa z matere na dojenčka se cepljenja doječih mater s cepivom VARIVAX na splošno ne priporoča (glejte tudi poglavje 4.4). O cepljenju

izpostavljenih žensk, ki niso prebolele noric ali z negativno serološko preiskavo na norice, se je treba odločiti posamezno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so z zmrznjeno in v hladilniku obstojno obliko cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) cepili približno 17.000 zdravih posameznikov, starih 12 mesecev ali več, in so jih opazovali do 42 dni po vsakem odmerku. Tveganje za neželene dogodke pri uporabi cepiva VARIVAX pri seropozitivnih osebah ni bilo videti povečano. Varnostni profil v hladilniku stabilnega cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) je bil na splošno podoben kot pri prejšnjih oblikah cepiva.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 956 zdravih otrocih, starih 12 mesecev do 14 let, od katerih je bilo 914 serološko potrjeno dovzetnih za norice, so bili edini neželeni dogodki, do katerih je pri prejemnikih cepiva prišlo pomembno pogosteje kot pri prejemnikih placeba: bolečina (26,7 % proti 18,1 %) in rdečina (5,7 % proti 2,4 %) na mestu vboda ter noricam podoben izpuščaj ne na mestu vboda (2,2 % proti 0,2 %).

V kliničnem preskušanju je 752 otrok cepivo VARIVAX prejelo intramuskularno ali subkutano. Splošni varnostni profil je bil podoben pri obeh načinih aplikacije, reakcije na mestu vboda pa so bile manj pogoste v skupini, ki je cepivo prejela i.m. (20,9 %), kot v skupini, ki je cepivo prejela s.c. (34,3 %).

V postmarketinški študiji s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck), ki je bila izvedena za oceno kratkoročne varnosti (spremljanje 30 ali 60 dni) pri približno 86.000 otrocih, starih 12 mesecev do 12 let, ter pri 3.600 osebah, starih 13 let ali več, niso poročali o nobenem s cepivom povezanim resnem neželenem dogodku.

b. Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Klinične študije

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali vzročnost (5.185 oseb), so v časovni povezavi s cepljenjem poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

Neželeni dogodki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zdravi otroci, stari 12 mesecev do 12 let (1 odmerek)

Neželeni dogodki	Pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
limfadenopatija, vnetje bezgavk, trombocitopenija	redki
<i>Bolezni živčevja</i>	
glavobol, zaspanost	občasni
apatija, agitacija, hipersomnija, nenormalna hoja, vročinski krči, tremor	redki
<i>Očesne bolezni</i>	
konjunktivitis	občasni

Neželeni dogodki	Pogostnost
akutni konjunktivitis, solzenje, edem veke, draženje	redki
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
bolečina v ušesu	redki
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
kašelj, kongestija nosu, kongestija dihal, izcedek iz nosu	občasni
sinuzitis, kihanje, kongestija pljuč, rinitis, piskanje, bronhitis, okužba dihal, pljučnica	redki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
anoreksija	občasni
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
okužba zgornjih dihal	pogosti
gastroenteritis, vnetje ušesa, vnetje srednjega ušesa, faringitis, norice, virusni izpuščaj, virusna okužba	občasni
okužba, gripi podobna bolezen	redki
<i>Bolezni prebavil</i>	
driska, bruhanje	občasni
bolečine v trebuhu, navzea, hemohezija, razjeda v ustih	redki
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, noricam podoben izpuščaj (generaliziran, mediana 5 lezij)	pogosti
kontaktni dermatitis, eritem, srbenje, koprivnica	občasni
zardevanje, mehurčki, atopični dermatitis, koprivnici podoben izpuščaj, udarnine, dermatitis, izpuščaj zaradi zdravil, okužbe kože	redki
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
mišičnoskeletna bolečina, mialgija, okorelost	redki
<i>Žilne bolezni</i>	
ekstravazacija	redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti
rdečina na mestu vboda, izpuščaj, bolečina/občutljivost/bolečnost, otečenost ter noricam podoben izpuščaj na mestu vboda (na mestu vboda je mediana 2 leziji)	pogosti
astenija/utrujenost, ekhimoza, hematoma, zatrdlina in izpuščaj na mestu vboda, slabost	občasni
na mestu vboda: ekcem, zatrdlina, toplota, koprivnici podoben izpuščaj, sprememba barve, vnetje, okorelost, edem/oteklina, občutek toplote, toplota na dotik	redki
<i>Psihiatrične motnje</i>	
razdražljivost	pogosti
jok, nespečnost, motnje spanja	občasni

Zdrave osebe, stare 12 mesecev do 12 let (ki so prejeli 2 odmerka v razmiku ≥ 3 mesece)

Poročali so o naslednjih resnih neželenih dogodkih, ki so bili časovno povezani s cepljenjem otrok, starih 12 mesecev do 12 let, s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck): driska, vročinski krči, zvišana telesna temperatura, postinfekcijski artritis, bruhanje.

Delež sistemskih neželenih učinkov po drugem odmerku cepiva VARIVAX je bil v glavnem podoben ali pa manjši kot po prvem odmerku. Delež reakcij na mestu vboda (predvsem eritem ali otekanje) je bil večji po drugem odmerku (glejte poglavje 5.1 za opis študije).

Zdrave osebe, stare 13 let in več (večina je dobila 2 odmerka v razmiku 4 do 8 tednov)

Vzročnosti pri osebah, starih 13 let in več, niso ocenjevali, razen pri resnih neželenih dogodkih. V kliničnih študijah (1.648 preiskovancev) pa so bili s cepljenjem časovno povezani naslednji neželeni učinki:

Neželeni dogodki	Pogostnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
noricam podoben izpuščaj (generaliziran, mediana 5 lezij)	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zvišana telesna temperatura, izmerjena v ustih $\geq 37,7$ °C; rdečina, bolečnost in oteklina na mestu vboda	zelo pogosti
izpuščaj na mestu vboda, srbenje na mestu vboda in noricam podoben izpuščaj (na mestu vboda, mediana 2 leziji)	pogosti
ekhimoza, hematoma, zatrdlina, omrtvičenost in toplota na mestu vboda	občasni
hiperpigmentacija, okorelost	redki

Spremljanje v obdobju trženja zdravila

V obdobju trženja zdravila po svetu so v časovni povezavi s cepljenjem s cepivom VARIVAX spontano poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Neželeni dogodki*
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>
aplastična anemija, trombocitopenija (vključno z idiopatsko trombocitopenično purpuro (ITP)), limfadenopatija
<i>Bolezni živčevja</i>
cerebrovaskularni dogodek, vročinski in nevročinski krči, Guillain-Barréjev sindrom, transverzalni mielitisa, Bellova pareza, ataksija*, vrtočlavlavica/omotica, parestezija, sinkopa
<i>Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora</i>
pnevmonitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>
Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, Henoch-Schönleinova purpura, sekundarne bakterijske okužbe kože in mehkih tkiv, vključno s celulitisom
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>
encefalitis*‡, faringitis, pljučnica*, norice (cepilni sev), pasovec (herpes zoster)*‡, aseptični meningitis‡
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>
razdraženost
<i>Bolezni imunskega sistema</i>
anafilaksija (vključno z anafilaktičnim šokom) in sorodni pojavi, kot so angionevrotični edem, edem obraza in periferni edem, anafilaksija pri posameznikih z anamnezo alergij ali brez

Bolezni prebavil

navzea, bruhanje

+ Ker so o teh neželenih dogodkih poročali prostovoljno v populaciji neznane velikosti, ni vedno možno zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali dokazati vzročne povezave z izpostavljenostjo cepivu. Posledično je pogostnost teh neželenih dogodkov opredeljena kot "neznana".

* Ti izbrani neželeni dogodki, o katerih so poročali pri cepivu proti noricam (živim) (sev Oka/Merck), so tudi posledica okužbe z divjim tipom noric. Iz aktivnih pomarketiških opazovalnih študij ali pasivnega pomarketiškega opazovalnega poročanja ne kaže, da bi bilo tveganje za te neželene dogodke po cepljenju večje kot pri bolezni divjega tipa (glejte poglavje 5.1).

‡ Glejte poglavje c.

Izpuščaji po cepljenju, iz katerih so izolirali sev Oka/Merck, so bili večinoma blagi (glejte poglavje 5.1).

c. Opis posameznih neželenih učinkov

Primeri pasovca (herpes zostra) v kliničnih študijah

V kliničnih preskušanjih so med spremljanjem, ki je trajalo 84.414 oseb-let, poročali o 12 primerih herpes zostra pri 9.543 osebah, cepljenih v starosti od 12 mesecev do 12 let. Iz teh podatkov izračunana pojavnost je vsaj 14 primerov na 100.000 oseb-let, pri okužbi z divjim tipom noric pa ta znaša 77 primerov na 100.000 oseb-let. Pri 1.652 cepljenih osebah, starih 13 let ali več, so poročali o dveh primerih herpes zostra. Vseh 14 primerov je bilo blagih, poročil o posledicah ni bilo.

V drugi klinični študiji pri osebah, starih 12 mesecev do 12 let, so v skupini, ki je prejela en odmerek cepiva, poročali o 2 primerih herpes zostra, v skupini, ki je prejela dva odmerka, pa o nobenem. Osebe so spremljali 10 let po cepljenju.

Podatki iz aktivnega spremljanja otrok, cepljenih s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka /Merck), ki je trajalo 14 let po cepljenju, niso pokazali povečanja pogostnosti pasovca (herpesa zostra) v primerjavi z otroki, izpostavljenimi divjim tipom virusa noric v dobi pred cepljenjem. Ti podatki dejansko kažejo, da imajo otroci, ki so bili cepljeni s cepivom proti noricam, manjše tveganje za pasovec (herpes zoster). Vendar pa dolgoročni vpliv cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) na pojavnost pasovca (herpesa zostra) trenutno ni znan (glejte poglavje 5.1).

Zapleti povezani z noricami

Pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom in posameznikih z normalnim imunskim odzivom so poročali o zapletih s cepilnim sevom virusa noric, vključno s herpes zostrom (pasovcem), in o širjenju bolezni kot sta aseptični meningitis in encefalitis.

Prenos

Na podlagi poročil o posameznih primerih v obdobju trženja zdravila je redko možen prenos cepilnega virusa na osebe, s katerimi so v stiku cepljene osebe, pri katerih se ali se ne pojavi noricam podoben izpuščaj (glejte poglavje 4.4).

Sočasno cepljenje s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) in drugimi pediatričnimi cepivi

Pri sočasnem cepljenju s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) in cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR II) so pri 12 do 23 mesecev starih osebah v 26–40 % primerov poročali o zvišani telesni temperaturi ($\geq 38,9$ °C; oralni ekvivalent, 0 do 42 dni po cepljenju) (glejte tudi poglavje 4.5).

d. Druge skupine bolnikov

Posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.3)

Pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom so v obdobju trženja poročali o nekrotizirajočem retinitisu.

Starejše osebe

Po izkušnjah iz kliničnega preskušanja ni razlik v varnosti cepljenja starejših (osebe, stare ≥ 65 let) in mlajših oseb.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o naključnem prevelikem odmerjanju cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) (vbrizgan je bil večji odmerek od priporočenega, dana več kot ena injekcija ali pa je bil razmik med injekcijama krajši od priporočenega). V teh primerih so poročali o naslednjih neželenih učinkih: rdečina, bolečnost, vnetje na mestu vboda; razdražljivost; prebavne težave (npr. hematemeza, bruhanje fekalne vsebine, gastroenteritis z bruhanjem in drisko); kašelj in virusna okužba. Pri nobenem od teh primerov ni bilo dolgoročnih posledic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: virusna cepiva – cepiva proti noricam

Oznaka ATC: J07BK01

Ocena klinične učinkovitosti

Učinkovitost pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev

V primeru pričetka cepljenja pri starosti manj kot 12 mesecev klinična učinkovitost ni bila ocenjena.

Eno-odmerni režim pri zdravih otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

V kombiniranih kliničnih preskušanjih s prejšnjimi pripravki cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) v odmerkih od približno 1.000 do 17.000 PFU, je bila večina otrok, cepljenih s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) in izpostavljenih divjemu tipu virusa, bodisi popolnoma zaščitene pred noricami ali pa se je pri njih razvila blažja oblika bolezni.

Natančneje, učinkovitost zaščite cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) z začetkom 42 dni po cepljenju so ocenili na tri različne načine:

- 1) v dvojno slepem, s placebom kontroliranim dveletnem preskušanju (N = 956; učinkovitost 95 do 100 %, pripravek je vseboval 17.430 PFU),
- 2) z ocenjevanjem zaščite pred boleznijo po izpostavljenosti v istem gospodinjstvu v 7 do 9 letih spremljanja (N = 259; učinkovitost 81 do 88 %, pripravek je vseboval 1.000-9.000 PFU),
- 3) s primerjavo deleža noric pri cepljenih osebah v 7 do 9 letih ter historičnih kontrolnih podatkov med letoma 1972 in 1978 (N = 5404; učinkovitost 83 do 94 %, pripravek je vseboval 1.000 do 9.000 PFU).

V skupini 9202 oseb, starih 12 mesecev do 12 let, ki so dobile odmerek cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck), so med 13-letnim spremljanjem opazili 1,149 primerov okužb (ki so se pojavile več kot 6 tednov po cepljenju). Od teh 1.149 primerov je bilo 20 (1,7 %) opredeljenih kot hudih (≥ 300 lezij, telesna temperatura, izmerjena v ustih, $\geq 37,8$ °C). Zgornji podatki v primerjavi s 36 % deležem hudih primerov po okužbi z divjim tipom virusa pri necepljenih historičnih kontrolah ustrezajo 95 % relativnemu zmanjšanju deleža hudih primerov pri cepljenih osebah, ki so se okužile po cepljenju.

Profilakso pred noricami s cepljenjem do 3 dni po izpostavitvi so preučevali v dveh majhnih kontroliranih preskušanjih. V prvi študiji so ugotovili, da noben od 17 otrok ni dobil noric po izpostavitvi v istem gospodinjstvu, medtem ko je norice dobilo 19 od 19 necepljenih otrok, ki so bili v stiku. V drugem, s placebo kontroliranim preskušanju profilakse po izpostavitvi so se norice pojavile pri enem od 10 cepljenih otrok ter pri 12 od 13 otrok v placebo skupini. V nekontroliranem preskušanju v bolnišnici je 148 bolnikov, med katerimi jih je bilo 35 z oslabiljeno imunostjo, dobilo odmerek cepiva proti noricam 1 do 3 dni po izpostavitvi; med njimi ni noric dobil nihče.

Objavljenih podatkov o preprečevanju noric 4 do 5 dni po izpostavitvi je malo. V dvojno slepem preskušanju so 26 dovtetnih sorojencev otrok z aktivnimi noricami randomizirali v skupino, ki je dobila placebo, ali skupino, ki je dobila cepivo proti noricam. V skupini, ki je dobila cepivo proti noricam, so se norice razvile pri 4 od 13 otrok (30,8 %), od katerih so bili trije cepljeni 4. ali 5. dan. Vendar pa je bila bolezen blaga (1, 2 in 50 lezij). V nasprotju s tem so se pri 12 od 13 otrok (92,3 %) v placebo skupini pojavile značilne norice (60 do 600 lezij). Cepljenje 4 do 5 dni po izpostavitvi noricam lahko torej spremeni potek sekundarnih primerov noric.

Dvo-odmerni režim pri zdravih otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

V študiji, v kateri so primerjali 1-odmerni režim (N = 1114) in 2-odmerni režim (N = 1102) s 3-mesečnim razmikom med odmerkoma, je bila ocenjena učinkovitost proti različno hudi bolezni noric v 10-letnem obdobju opazovanja 94 % pri 1-odmernem režimu in 98 % pri 2-odmernem režimu ($p < 0,001$). Celoten delež noric v 10-letnem obdobju opazovanja je bil 7,5 % pri 1-odmernem režimu in 2,2 % pri 2-odmernem režimu. Večina primerov noric, o katerih so poročali pri prejemnikih 1 ali 2 odmerkov cepiva, je bila blagih.

Dvo-odmerni režim pri zdravih osebah, starih 13 let ali več

Učinkovitost zaščite po dveh odmerkih v razmiku od 4 do 8 tednov pri posameznikih, starih 13 let ali več, so ocenjevali na osnovi izpostavitve v gospodinjstvu 6 do 7 let po cepljenju. Delež klinične učinkovitosti se je gibal od približno 80 do 100 %.

Imunogenost cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck)

Eno-odmerni režim pri otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

Klinične študije so dokazale, da je imunogenost v hladilniku obstojnega pripravka podobna imunogenosti prejšnjih pripravkov, katerih učinkovitost so ocenjevali.

Ugotovili so, da titer ≥ 5 gpELISA enot/ml (gpELISA je visoko občutljiv test, ki komercialno ni dostopen) 6 tednov po cepljenju približno ustreza klinični zaščiti. Ni pa znano, če titer $\geq 0,6$ gpELISA enot/ml ustreza dolgoročni zaščiti.

Humoralni imunski odziv pri otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

Serokonverzijo (določeno pri mejni vrednosti testa, ki običajno ustreza $\geq 0,6$ gpELISA enot/ml) so opazovali pri 98 % od 9.610 dovtetnih otrok, starih 12 mesecev do 12 let, ki so dobili odmerke od 1.000 do 50.000 PFU. Pri približno 83 % teh otrok se je inducirala titer protiteles proti noricam ≥ 5 gpELISA enot/ml.

Pri otrocih, starih 12 do 23 mesecev, je cepljenje s cepivom VARIVAX, hranjenim v hladilniku (8.000 PFU/odmerek ali 25.000 PFU/odmerek) induciralo titer protiteles proti noricam ≥ 5 gpELISA enot/ml 6 tednov po cepljenju, in sicer pri 93 % cepljenih otrok.

Humoralni imunski odziv pri osebah, starih 13 let ali več

Pri 934 osebah, starih 13 let ali več, je več kliničnih preskušanj s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) v odmerkih od približno 900 do 17.000 PFU pokazalo delež serokonverzije (titer protiteles proti noricam $\geq 0,6$ gpELISA enot/ml) po 1 odmerku cepiva od 73 do 100 %. Delež oseb s titrom protiteles ≥ 5 gpELISA enot/ml se je gibal med 22 in 80 %.

Po 2 odmerkih cepiva (601 oseba), velikih od približno 900 do 9.000 PFU, je delež serokonverzije znašal od 97 do 100 %, delež oseb s titrom protiteles ≥ 5 gpELISA enot/ml pa od 76 do 98 %.

Podatkov o imunskem odzivu na cepivo VARIVAX pri varicella-zoster virus (VZV)-seronegativnih osebah, starih ≥ 65 let, ni.

Humoralna imunost glede na pot aplikacije

Primerjalna študija pri 752 osebah, ki so cepivo VARIVAX prejele bodisi intramuskularno ali subkutano, je pokazala podoben profil imunogenosti pri obeh poteh aplikacije.

Dvo-odmerni režim pri zdravih otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

V multicentrični študiji so zdravi otroci, stari 12 mesecev do 12 let, prejeli bodisi 1 odmerek cepiva VARIVAX ali 2 odmerka v razmiku 3 mesecev. Rezultati imunogenosti so prikazani v naslednji tabeli.

	VARIVAX 1-odmerni režim (N = 1114)	VARIVAX 2-odmerni režim (N = 1102)	
	6 tednov po cepljenju	6 tednov po 1. odmerku	6 tednov po 2. odmerku
Delež serokonverzije	98,9 % (882/892)	99,5 % (847/851)	99,9 % (768/769)
Odstotek z VZV titrom protiteles ≥ 5 gpELISA enot/ml (delež serozaščite)	84,9 % (757/892)	87,3 % (743/851)	99,5 % (765/769)
Geometrična sredina titrov (gpELISA enot/ml)	12,0	12,8	141,5

Rezultati iz te študije in drugih študij, v katerih je bil drugi odmerek cepiva dan 3 do 6 let po prvem odmerku, so pokazali pomembno okrepitev odziva VZV protiteles z drugim odmerkom. Raven VZV protiteles po 2 odmerkih v razmiku 3 do 6 let je primerljiva s tisto po 2 odmerkih v razmiku 3 mesecev. Delež serokonverzije je bil približno 100 % po prvem in 100 % po drugem odmerku. Delež serozaščite cepiva (≥ 5 gpELISA enot/ml) je bil približno 85 % po prvem in 100 % po drugem odmerku, geometrična sredina titrov pa se je po drugem odmerku zvišala v povprečju za približno 10-krat (za varnost glejte poglavje 4.8).

Dvo-odmerni režim pri zdravih otrocih, starih od 9 do 12 mesecev v času prvega odmerka

Pri 1.620 zdravih osebah, ki so bile ob prejetju prvega odmerka stare od 9 do 12 mesecev, so izvedli klinično študijo, v kateri so s kombiniranim cepivom proti ošpicam, mumpsu, rdečkam in noricam (Oka/Merck) (MMRV – *Measles, Mumps, Rubella, Varicella*) cepili v 2 odmerkih, v razmiku 3 mesecev.

Profil varnosti po 1. in 2. odmerku je bil na splošno primerljiv za vse starostne skupine.

V popolni analizi (cepljenih oseb, ne glede na njihov izhodiščni titer protiteles) so bile proti noricam po 2. odmerku doseženi deleži serozaščite 100 %, ne glede na starost preiskovancev ob prejetju prvega odmerka.

Deleži serozaščite in geometrične sredine titrov proti noricam so podane za popolno analizo v naslednji preglednici.

	Cepivo MMRV 1. odmerek pri 9 mesecih / 2. odmerek pri 12 mesecih N = 527		Cepivo MMRV 1. odmerek pri 11 mesecih / 2. odmerek pri 14 mesecih N = 480		Cepivo MMRV 1. odmerek pri 12 mesecih / 2. odmerek pri 15 mesecih N = 466	
	6 tednov po 1. odmerku	6 tednov po 2. odmerku	6 tednov po 1. odmerku	6 tednov po 2. odmerku	6 tednov po 1. odmerku	6 tednov po 2. odmerku
Delež serozaščite proti noricam [95 % IZ] (titer ≥ 5 gpELISA enot/mL)	93,1 % [90,6; 95,1]	100 % [99,3; 100]	97,0 % [95,1; 98,4]	100 % [99,2; 100]	96,5 % [94,4; 98,0]	100 % [99,2; 100]
Geometrična sredina titrov [95 % IZ] (gpELISA enot/mL)	12 [12; 13]	321 [293; 352]	15 [14; 15]	411 [376; 450]	15 [14; 15]	481 [441; 526]

Trajanje imunskega odziva

Eno-odmerni režim pri otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

V tistih kliničnih študijah, v katere so bili vključeni zdravi otroci, stari 12 mesecev do 12 let, ki so jih dolgoročno spremljali po cepljenju z enim odmerkom, so bila zaznavna protitelesa proti noricam (gpELISA $\geq 0,6$ enot/ml) prisotna v 99,1 % (3.092/3.120) po 1 letu, v 99,4 % (1.382/1.391) po 2 letih, v 98,7 % (1.032/1.046) po 3 letih, v 99,3 % (997/1.004) po 4 letih, v 99,2 % (727/733) po 5 letih in v 100 % (432/432) po 6 letih od cepljenja.

Dvo-odmerni režim pri otrocih, starih 12 mesecev do 12 let

V 9 letih spremljanja sta bila geometrična sredina titrov in odstotek oseb s titrom VZV protiteles ≥ 5 gpELISA enot/ml pri osebah, ki so dobile 2 odmerka, višja kot pri osebah, ki so prejele 1 odmerek, v prvem letu spremljanja in primerljiva tekom celotnega obdobja spremljanja. Celoten delež prisotnosti VZV protiteles je pri obeh režimih po 9 letih ostal visok (99,0 % za skupino z 1 odmerkom in 98,8 % za skupino z 2 odmerkoma).

Osebe, stare 13 let ali več

V kliničnih študijah, v katerih so bile vključene zdrave osebe, stare 13 let ali več, ki so dobile 2 odmerka cepiva, so bila zaznavna protitelesa proti noricam (gpELISA $\geq 0,6$ enot/ml) prisotna v 97,9 % (568/580) po 1 letu, v 97,1 % (34/35) po 2 letih, v 100 % (144/144) po 3 letih, v 97,0 % (98/101) po 4 letih, v 97,5 % (78/80) po 5 letih in v 100 % (45/45) po 6 letih od cepljenja.

Ugotovili so, da pride do povečanja ravni protiteles pri cepljenih osebah po izpostavitvi divjemu tipu noric, kar bi lahko prispevalo k navidezno dolgemu vztrajanju ravni protiteles po cepljenju v teh študijah. Trajanje imunskega odziva po cepljenju s cepivom proti noricam (živim) (sev Oka/Merck) brez obnovitve z divjim tipom ni znano (glejte poglavje 4.2).

Imunski spomin je bil dokazan s cepljenjem z obnovitvenim odmerkom cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck) 4 do 6 let po prvem cepljenju pri 419 osebah, ki so bile ob prvem cepljenju stare od 1 do 17 let. Geometrična sredina titrov pred obnovitvenim odmerkom je bila 25,7 gpELISA enot/ml, po obnovitvenem odmerku pa se je povečala na 143,6 gpELISA enot/ml približno 7–10 dni po obnovitvenem odmerku.

Učinkovitost cepiva proti noricam (živega) (sev Oka/Merck)

Opazovalne študije dolgoročne učinkovitosti cepiva VARIVAX

Podatki iz dveh opazovalnih študij učinkovitosti v ZDA so potrdili, da je obsežno cepljenje proti noricam zmanjšalo tveganje za okužbo za 90 %. Poleg tega se je zmanjšano tveganje za norice na nivoju populacije v vsaj 15 letih ohranilo pri obojih, cepljenih in necepljenih posameznikih. Podatki kažejo tudi, da cepljenje proti noricam lahko zmanjša tveganje za pojavnost pasovca (herpesa zostra) pri cepljenih posameznikih.

V prvi študiji, ki je bila dolgotrajna, prospektivna, kohortna študija, so leta 1995 cepili proti noricam približno 7.600 otrok v drugem letu njihovega življenja ter jih aktivno spremljali 14 let z namenom ocenitve pojavnosti noric in pasovca (herpesa zostra). Do zaključka študije leta 2009 je bilo za 38 % preučevanih otrok znano, da so prejeli drugi odmerek cepiva proti noricam. Leta 2006 je bil v ZDA namreč priporočen drugi odmerek cepiva proti noricam. V celotnem obdobju spremljanja se je pojavnost noric pri cepljenih otrocih zmanjšala za približno 10-krat v primerjavi z otroki iste starosti v obdobju pred cepljenjem (ocenjena učinkovitost cepiva v obdobju trajanja študije je bila med 73 % in 90 %). V obdobju spremljanja je bilo med otroci, cepljenimi proti noricam, manj primerov pasovca (herpesa zostra), kot so jih pričakovali glede na odstotek pri otrocih iste starosti s predhodnim divjim tipom noric v času pred cepljenjem (relativno tveganje = 0,61, 95 % IZ 0,43 – 0,89). Primeri noric in virusa herpesa zostra so bili običajno blagi.

V drugi, dolgotrajni opazovalni študiji je bilo v 15 letih, od leta 1995 (pred cepljenjem) do leta 2009, narejenih pet prečnih analiz pojavnosti noric, vsaka iz naključnega vzorca približno 8.000 otrok in mladostnikov, starih od 5 do 19 let. Rezultati so pokazali postopno zniževanje deleža noric za skupno 90 % do 95 % (približno 10- do 20-krat) od leta 1995 do 2009 v vseh starostnih skupinah, pri obojih, cepljenih in necepljenih otrocih in mladostnikih. Poleg tega so v vseh starostnih skupinah opazili padec deleža hospitalizacij zaradi noric za približno 90 % (približno 10-krat).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ocenjevanje farmakokinetičnih lastnosti za cepiva ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne predklinične raziskave varnosti niso bile opravljene, ni pa predkliničnih zadržkov, ki bi lahko bili pomembni za klinično varnost, razen podatkov, vključenih v druga poglavja Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

saharoza

hidrolizirana želatina

sečnina

natrijev klorid

natrijev L-glutamat

brezvodni natrijev hidrogenfosfat

kalijev dihidrogenfosfat

kalijev klorid

Za podatke o snoveh, prisotnih v sledih, glejte poglavja 2, 4.3 in 4.4.

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po pripravi je treba cepivo takoj uporabiti. Dokazana pa je 30-minutna stabilnost pripravljenega cepiva pri temperaturi med +20 °C in +25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C - 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji cepiva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala

Prašek v 3-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (butil guma) in odstranljivim pokrovčkom (aluminij).

Napolnjena injekcijska brizga

Vehikel v 1-ml napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) brez igle z batnim zamaškom (klorobutil guma) in pokrovčkom (stiren-butadienska guma).

Vehikel v 1-ml napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (klorobutil guma) in pokrovčkom (stiren-butadienska guma) ter 2 ločenima iglama v ovoju.

Pakiranje po en odmerek in po deset odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred pripravo viala vsebuje bel do sivobel prašek, napolnjena injekcijska brizga pa vsebuje bister, brezbarven tekoči vehikel. Pripravljeni cepivo je bistra, brezbarvna do blede rumena tekočina.

Izogibajte se stiku s sredstvi za dezinfekcijo.

Za pripravo cepiva uporabite le vehikel, ki je v priloženi napoljnjeni injekcijski brizgi.

Da bi preprečili prenos povzročiteljev okužb z enega bolnika na drugega, je pomembno, da za vsakega bolnika uporabite drugo sterilno brizgo in iglo.

Eno iglo morate uporabiti za pripravo, drugo, novo, pa za injiciranje cepiva.

Navodila za pripravo cepiva

Da pritrdite iglo, jo morate trdno namestiti na konico injekcijske brizge in jo pri tem zavrteti za četrto obrata (90 °).

Izbrizgajte celotno vsebino napolnjene brizge v vialo s praškom. Z rahlim stresanjem vsebino dobro premešajte.

Pripravljeno cepivo je treba pregledati, da ne vsebuje tujih delcev in/ali da ni drugačnega videza. Cepiva ne smete uporabiti, če opazite kakšne delce snovi ali če pripravljeno cepivo ni bistra, brezbarvna do bledo rumena tekočina.

Priporočamo, da cepivo uporabite takoj po pripravi, da se izognete izgubi učinkovitosti. Če pripravljenega cepiva ne uporabite v 30 minutah, ga zavržite.

Pripravljenega cepiva ne zamrzujte.

Celotno vsebino viala povlecite v brizgo, zamenjajte iglo in cepivo vbrizgajte subkutano ali intramuskularno.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01618/001-002, 005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 04. 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 02. 04. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 12. 2023