

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

VAQTA\* [Hepatitis A Vaccine, Inactivated, adsorbed]

ВАКТА [Адсорбирана ваксина срещу хепатит А, инактивирана]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	И-5106, 04.06.09
Одобрено:	У/27.05.2009

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

VAQTA се доставя под две форми:

**Форма за деца/подрасващи:**

Всяка доза от 0.5 ml съдържа приблизително 25 U от антигена на вируса на хепатит А, адсорбиран върху приблизително 0.225 mg алуминий, под формата на аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат, и 35 µg натриев борат като рН стабилизатор, в 0.9% натриев хлорид.

**Форма за възрастни:**

Всяка доза от 1 ml съдържа приблизително 50 U от антигена на хепатит А, адсорбиран върху приблизително 0.45 mg алуминий, под формата на аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат, и 70 µg натриев борат като рН стабилизатор, в 0.9% натриев хлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

VAQTA е стерилна инжекционна суспензия за интрамускулно приложение

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**

VAQTA е показан за активна пред-експозиционна профилактика срещу заболяване, причинено от вируса на хепатит А. Първичната имунизация трябва да се приложи най-малко 2 седмици преди очаквания контакт с вируса на хепатит А. Препоръчителна е ваксинацията на здрави деца на възраст дванадесет месеца и по-големи, подрастващи и възрастни, които са рискови за заразяване и разпространяване на инфекцията, или които при инфектиране могат да развият животозастрашаващо заболяване (напр. индивиди с хепатит С и диагностицирано чернодробно заболяване и възрастни с вируса на човешкия имуноен дефицит [Human Immunodeficiency Virus – HIV]).

VAQTA не предпазва от хепатит, причинен от инфекциозни агенти, различни от вируса на хепатит А.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

\*Trademark of MERCK & CO., Inc. Copyright © MERCK & CO., Inc., 2003 Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.



VAQTA трябва да се инжектира ИНТРАМУСКУЛНО в областта на делтоидния мускул. Ваксината не трябва да се прилага вътрекожно, тъй като приложението по тези пътища може да доведе до отговор по-слаб от оптималния. Въпреки, че интрамускулното приложение води до най-добър имунен отговор, VAQTA може да се приложи подкожно, ако е подходящо от клинична гледна точка.

~~VAQTA не трябва никога да се прилага вътресъдово.~~

Ваксинационните схеми се състоят от една първична доза и една подсилваща доза:

#### Деца/Подрастващи

Индивиди от 12 месеца до 17 годишна възраст трябва да получат единична доза от 0.5 ml (~25 U) от ваксината на избраната дата и подсилваща доза от 0.5 ml (~25 U) 6 до 18 месеца по-късно.

#### Възрастни

Възрастни над 18 години и по-големи трябва да получат единична доза от 1.0 ml (~50 U) от ваксината на избраната дата и подсилваща доза от 1.0 ml (~50 U) 6 до 18 месеца по-късно.

В проучвания със здрави деца (над две години) и подрастващи, които са получили две дози (~25 U) от VAQTA на месец 0 и от 6 до 18 месеца, до сега е показано, че имунният отговор към хепатит А персистира до 6 години. Средно-геометричните титри (geometric mean titers - GMT) имат тенденция да намаляват с времето.

При възрастни е показано, че антителата персistirат 18 месеца след единична доза от ~50 U. Персистирането на имунологичната памет е демонстрирано чрез значителен анамнестичен имунен отговор към подсилваща доза от ~50 U дадена 6 до 18 месеца след първата доза при възрастни.

В проучвания на здрави възрастни, които са получили две дози (~50 U) от VAQTA на месеци 0 и 6, до сега е показано, че имунният отговор към хепатит А персистира до 6 години. След начално намаляване за две години, средно-геометричните титри изглежда формират плато през периода от 2 до 6 години.

Продължават проучвания за оценка на персистирането на антителата към хепатит А в по-дългосрочен план и необходимостта, ако има такава, от допълнителни подсилващи дози.

#### Взаимозаменяемост на подсилващите дози

Подсилваща доза от VAQTA може да бъде дадена 6 до 12 месеца след първата доза от друга инактивирана хепатит А ваксина.

#### Употреба с други ваксини

VAQTA може да се дава съвместно с ваксини за жълта треска и тифоид. VAQTA може да се дава едновременно с М-М-Р II (морбили, паротит и рубеола жива вирусна ваксина). Данните за съвместно приложение с други ваксини са ограничени. (Виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия и 5.0 Фармакологични данни)

При едновременно приложение на инжекционни ваксини да се използват отделни спринцовки и отделни инжекционни места.



*Известен или предполагаем контакт с HAV/ Пътуване в ендемични райони*

*Употреба с имуноглобулин*

VAQTA може да се прилага едновременно с IG (имуноглобулин), като се използват отделни места за инжектиране и отделни спринцовки. Трябва да се следва изложението по-горе режим за ваксиниране с VAQTA. Подсилваща доза на VAQTA трябва да се приложи в подходящото време, както е подчертано по-горе (виж 4.5 Лекарствени и други взаимодействия взаимодействия).

*Възрастни с HIV*

Инфектирани с HIV възрастни следва да получат единична доза от 1.0 ml (~50 U) на избраната дата и подсилваща доза от 1.0 ml (~50 U) 6 месеца по-късно.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Индивиди, които след инжектирането на VAQTA развият симптоми, съмнителни за свръхчувствителност, не трябва да получават по-нататъшни дози от ваксината (виж 4.3 Противопоказания)

VAQTA не предпазва от хепатит, причинен от инфекциозни агенти, различни от вируса на хепатит А. Поради дългия инкубационен период (приблизително 20 до 50 дни) на хепатит А, е възможно по време на поставяне на ваксината да е налице неразпознат хепатит А инфекция. При тези индивиди, ваксината може да не предпази от хепатит А.

VAQTA може да се приложи подкожно, когато е подходящо от клинична гледна точка (напр. при хора с нарушения в кръвосъсирването и риск от хеморагия), въпреки, че кинетиката на сероконверсията е по-бавна за първата подкожна доза VAQTA, в сравнение с предишни данни за интрамускулно приложение.

Както при всяка ваксина, следва да е налице адекватно лекарствено обезпечение, включващо адреналин, за незабавно използване в случай на възникване на анафилактична или анафилактоидна реакция.

Както при всяка ваксина, ваксинацията с VAQTA може да не доведе до защитен отговор у всички чувствителни ваксинирани.

Някои остри инфекции или заболявания с фебрилитет могат да бъдат причина за забавяне употребата на VAQTA, освен когато, по мнението на лекарите, въздържането от ваксината е от по-голям риск.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ако VAQTA се използва при индивиди със злокачествени заболявания или при такива получаващи имуносупресивна терапия, или при имунокомпрометирани поради друга причина, може да не бъде достигнат очакваният имуноен отговор.

*Употреба с други ваксини*





VAQTA може да се дава съвместно с ваксини за жълта треска и тифоид. VAQTA може да се дава заедно с М-М-Р II. Данните за съвместно приложение с други ваксини са ограничени. (виж 4.2 Дозировка и начин на утробиба и 5.0 Фармакологични данни)

При едновременно приложение на инжекционни ваксини да се използват отделни спринцовки и отделни инжекционни места

Консултативният комитет по имунизационни практики (The Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP, който съветва Службата по общесвено здраве на САЩ относно политиката на ваксиниране), е заявил, че ограничени данни от проучвания с възрастни показват, че едновременното приложение на хепатит А ваксина заедно с ваксина за дифтерия, полиовирус (орална инактивирана), тетанус, перорална тифоидна, холерна, за Японски енцефалит, бяс или жълта треска, не намалява имунния отговор към едната или другата ваксина и не увеличава честотата на докладваните нежелани лекарствени реакции. Налични са проучвания, които показват, че хепатит В ваксината може да се прилага заедно с VAQTA без това да повлиява имуногеността или да увеличава честотата на нежеланите лекарствени реакции.

#### *Употреба с имуноглобулин (IG)*

При индивиди, нуждаещи се от профилактика след излагане на инфекцията (хепатит А), или от комбинирана незабавна и дълговременна защита (напр. пътници, заминаващи скоро за ендемични райони), VAQTA може да се приложи заедно с IG, като се използват отделни игли и инжекционни места (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба)

## **4.6 Бременност и кърмене**

### *Бременност*

С VAQTA не са провеждани проучвания върху размножаването при животни. Също така не е известно дали VAQTA може да причини увреда на плода, когато се прилага при бременни жени или може да повлияе репродуктивния капацитет. VAQTA трябва да се дава на бременни жени само при абсолютна необходимост.

### *Кърмене*

Не е известно дали VAQTA се излъчва с човешкото мляко. Тъй като много лекарства се излъчват с човешкото мляко, трябва много да се внимава, когато VAQTA се прилага на кърмещи жени.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Докладвани са обаче, астения/слабост и главоболие след приложение на VAQTA.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### *Клинични проучвания*

Деца - от 12 до 23 месечна възраст



В комбинирани клинични проучвания, включващи 706 здрави деца на възраст от 12 до 23 месеца, които са получили една или повече ~25 U дози от хепатит А ваксината със или без други педиатрични ваксини, участниците в проучванията са били проследени за температура и местни оплаквания за период от 5 дни след ваксинацията и за системни оплаквания за период от 14 дни след ваксинацията. Раздразнителност и горни дихателни инфекции са били най-честите оплаквания. По-долу са изброени оплакванията, докладвани от повече от 1% от участниците в проучванията, независимо от причинно-следствената връзка, в намаляващ ред по честотата, в рамките на всяка система на организма.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Болка/чувствителност/болезненост (8.6%); зачервяване (5.9%); подуване (5.1%); затопляне (3.2%); кръвонасядане (1.0%).

Температура ( $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ,  $38.9^{\circ}\text{C}$ , орално) (6.5%).

*Стомашно-чревни нарушения*

Диария (5.9%); повръщане (4.0%); анорексия (1.2%).

*Нарушения на нервната система*

Раздразнителност (10.8%); плач (1.8%).

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Горни дихателни инфекции (10.1%); ринорея (5.7%); кашлица (5.1%); респираторна конгестия (1.6%); носна конгестия (1.2%); ларинготрахеобронхит (1.2%)

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Обрив (4.5%); морбилиформен/рубеолиформен обрив (1.0%); вирусен екзантим (1.0%).

*Нарушения на ухото и лабиринта*

Otitis media (7.6%); отит (1.8%).

*Нарушения на очите*

Конюнктивит (1.3%)

*Деца/Подрастващи – от 2 до 17 годишна възраст*

В комбинирани клинични проучвания, включващи 2595 здрави деца ( $\geq 2$  годишна възраст) и подрастващи (включително Mongro Efficacy Study, плацебо-контролирано изследване на 1037 участника), които са получили една или повече ~25U дози от хепатит А ваксината, участниците в проучването са били проследени за температура и локални оплаквания за период от 5 дни след ваксинацията и системни оплаквания за период от 14 дни след ваксинацията. Сред най-често докладваните оплаквания са тези, свързани с мястото на инжектиране, обикновено слаби и преходни. По-долу са описани оплакванията, докладвани от повече от 1% от участниците в проучванията, независимо от причинно-следствената връзка, в намаляващ ред по честота, в рамките на всяка система на организма.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (обикновено слаби и преходни)*

Болка (18.7%); чувствителност (16.8%); затопляне (8.6%); зачервяване (7.5%); подуване (7.3%); кръвонасядане (1.3%);

Температура ( $\geq 102^{\circ}\text{F}$ ,  $38.9^{\circ}\text{C}$ , орално) (3.1%); коремна болка (1.6%);

*Стомашно-чревни нарушения*



Диария (1.0%); повръщане (1.0%);

*Нарушения на нервната система*  
Главоболие (2.3%).

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*  
Фарингит (1.5%); горни дихателни инфекции (1.1%); кашлица (1.0%).

*Изследвания*

Докладвани са много малко лабораторни отклонения от нормата и те включват изолирани съобщения за повишени чернодробни проби, еозинофилия и увеличение на белтъка в урината.

*Възрастни – 18 годишни и по-възрастни*

В комбинирани клинични проучвания, включващи 1529 здрави възрастни, които са получили една или повече дози от ~50U от хепатит А ваксината, участниците в проучването са били проследени за температура и локални оплаквания за период от 5 дни след ваксинацията и системни оплаквания за период от 14 дни след ваксинацията. Оплаквания, свързани с мястото на инжектиране, обикновено слаби и преходни, са сред най-често докладваните. Подолу са описани оплакванията докладвани от повече от 1% от участниците в проучванията, независимо от причинно-следствената връзка, в намаляващ ред на честотата, в рамките на всяка система на организма.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (обикновено слаби и преходни)*  
Чувствителност (52.6%); болка (51.1%); затопляне (17.3%); подуване (13.6%); зачервяване (12.9%); кръвонасядане (1.5%); болка/болезненост (1.2).  
Астения/слабост (3.9%); температура ( $\geq 101^{\circ}\text{F}$ ,  $38.2^{\circ}\text{C}$ , орално) (2.6%); коремна болка (1.3%);

*Стомашно-чревни нарушения*  
Диария (2.4%); гадене (2.3%);

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*  
Миалгия (2.0%); болка в ръката (1.3%); болка в гърба (1.1%); скованост (1.0%).

*Нарушения на нервната система*  
Главоболие (16.1%).

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*  
Фарингит (2.7%); горни дихателни инфекции (2.8%); конгестия на носа (1.1%).

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*  
Нарушения в менстацията (1.1%).

Локални и/или системни реакции на свръхчувствителност са се появили при по-малко от 1% от децата, подрастващите или възрастните в клиничните изпитвания и са включвали следните, независимо от причинно-следствената връзка: сърбеж, уртикария, обрив.

Както и при други ваксини, налице е възможност при употребата на VAQTA в много различни популации от хора да доведе до нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани в клиничните проучвания.





*Проучване за безопасност след пускане на ваксината на пазара*

В едно проучване за безопасност след пускане на ваксината на пазара, общо 42 110 души над 2 годишна възраст са получили 1 или 2 дози от VAQTA. Не са наблюдавани сериозни, свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции. Не са наблюдавани несериозни, свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции, които да са довели до амбулаторно посещение на болнично заведение, с изключение на диария/гастроентерит при възрастни с честота 0.5%.

*Опит след пускане на ваксината на пазара*

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани при употреба на закупена ваксина.

*Нарушения на нервната система*

Много рядко, синдром на Guillain-Barre, церебрална атаксия.

**4.9 Предозиране**

Няма съобщения за случаи на предозиране

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА****5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Васини срещу хепатит А, АТС код: J07BC 2

VAQTA е високо пречистена, инактивиран цял вирус ваксина, получена от вируса на хепатит А, култивиран в клетъчни култури от човешки MRC-5 диплоидни фибробласти. Тя съдържа инактивиран вирусен щам, който първоначално е бил получен чрез допълнителни серийни пасажии на доказано атенюиран щам. Вирусът е отгледан, събиран и пречистен чрез комбинация от физични и високоефективни течно-хроматографски техники (HPLC), разработени от Изследователските лаборатории на Merck, инактивиран с формалин и след това абсорбиран върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат. Един милилитър от ваксината съдържа приблизително 50 единици (U) от антигена на вируса на хепатит А, който е високо пречистен и е лекарствена форма без консерванти. В границите на варибилност на настоящите методи за изпитване, доза от ~50U VAQTA съдържа по-малко от 0.1 µg не-вирусен белтък, по-малко от  $4 \times 10^{-6}$  µg ДНК, по-малко от  $10^{-4}$  µg говежди албумин и по-малко от 0.8 µg формалдехид. Другите химични примеси са по-малко от 10 части на милиард (parts per billion – ppb).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Не приложимо

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Висока степен на защита е била демонстрирана след единична доза VAQTA при деца и подрастващи. Ефикасността, имуногенността и безопасността на VAQTA са били оценени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 1037 чувствителни здрави деца и подрастващи от 2 до 16 годишна възраст в американска общност с повтарящи се взривове на хепатит А (Monroe Efficacy Study). Всяко дете получило интрамускулна доза VAQTA (~25U) или плацебо. При тези лица, първоначално серонегативни (чрез модифициран HAVAB), била постигната сероконверсия в >90% от получените ваксината в рамките на 4 седмици след ваксинацията. Било е показано, че



началото на сероконверсията след единична доза VAQTA съответствало на началото на защита срещу клинично заболяване от хепатит А.

Поради дългия инкубационен период на заболяването (приблизително 20 до 50 дни, или по-дълго при деца), анализът на защитната ефикасност се базира на случаите на клинично потвърден хепатит А, появил се  $\geq 50$  дни след ваксинацията, за да може да се изключат всички деца, които са били в инкубационен период на инфекцията преди ваксинацията. При първично серонегативни лица, е установена защитна ефикасност на единична доза VAQTA – 100% с 21 случая на клинично потвърден хепатит А, възникнал в плацебо групата и нито един в групата на ваксинираните ( $p < 0.001$ ). За  $\geq 30$  дни след ваксинацията, в плацебо групата се появили двадесет и осем случая на клинично потвърден хепатит А, докато във ваксинираната група не се е появил нито един случай. Освен това, в това изследване е установено, че не е имало случаи на клинично потвърден хепатит А след 16 ден. След демонстрацията на защита с единична доза и приключване на проучването, подсилваща доза е поставена на повечето ваксинирани 6, 12 или 18 месеца след първичната доза.

Ефективността на VAQTA за контролиране на взривове от заболяването в дадена общност била демонстрирана чрез факта, че макар да е имало случаи на внесена инфекция, в изследваната общност не са настъпвали взривове. Обратно, в три близки сестрински общности до Монгое продължили да избухват взривове от заболяването.

Други клинични проучвания, проведени по целия свят, са демонстрирали, че VAQTA е високо имуногенна и като цяло добре поносима.

Клиничните проучвания са показали, че честотата на сероконверсия при деца на ~12 месечна възраст е била 98% в рамките на 6 седмици след препоръчаната първична доза и че честотата на сероконверсия била 97% при деца ( $\geq 12$  месечна възраст) и подрастващи, и 95% при възрастни в рамките на 4 седмици след препоръчаната първична доза.

Макар да не е провеждано проучване, оценяващо VAQTA самостоятелно в обстановка след излагане на инфекцията (хепатит А), съвместното използване на VAQTA (~50U) и имуноглобулин (IG, 0.06 mL/kg), е било изследвано в клинично проучване, включващо здрави възрастни от 18 до 39 годишна възраст. Таблица 1 представя честотите на сероконверсия на 4 и 24 седмици след първата доза във всяка третирана група и един месец след подсилващата доза VAQTA (приложена на 24-та седмица).

Таблица 1

Честота на сероконверсия след ваксинация с VAQTA + IG, VAQTA самостоятелно и IG самостоятелно.

	A + IG	A	
ци	а на сероконверсия		
	n=129)	=135)	=30)
	=125)	n=132)	=28)
	n=114)	n=128)	

\* Честотата на сероконверсия в групата със самостоятелна ваксина е значимо по-висока отколкото в групата с ваксина плюс IG ( $p=0.05$ ).

N/A = не приложимо





Освен това е установено, че антителата персistirат до 18 месеца при деца и подрастващи от Mongro Efficacy Study и до 6 месеца при възрастни (проучванията продължават). Персистирането на имунологичната памет било демонстрирано със съществен анамнестичен антителен отговор към подсилващата доза, дадена 6 до 18 месеца след първоначалната доза на деца, подрастващи и възрастни. До сега не са настъпвали случаи на клинично потвърден хепатит А  $\geq 50$  дни след ваксинацията при ваксинираните участници от Mongro Efficacy Study, наблюдавани до 69 години.

В проучвания със здрави деца (над две години) и подрастващи, които са получили две дози (~25 U) от VAQTA на месеци 0 и от 6 до 18 месеца, до сега е показано, че имунният отговор към хепатит А персistirа до 6 години. Средно-геометричните титри (geometric mean titers - GMT) имат тенденция да намаляват с времето.

При възрастни е показано, че антителата персistirат 18 месеца след единична доза от ~50 U. Персистирането на имунологичната памет е демонстрирано чрез значителен анамнестичен имунен отговор към подсилваща доза от ~50 U дадена 6 до 18 месеца след първата доза при възрастни.

В проучвания на здрави възрастни, които са получили две дози (~50 U) от VAQTA на месеци 0 и от 6 до 18, до сега е показано, че имунният отговор към хепатит А персistirа до 6 години. След начално намаляване за две години, средно-геометричните титри изглежда формират плато през периода от 2 до 6 години.

Продължават проучвания за оценка на персистирането на антителата към хепатит А в по-дългосрочен план и необходимостта, ако има такава, от допълнителни подсилващи дози.

#### *Взаимозаменяемост на подсилващите дози*

В едно клинично проучване с 537 здрави възрастни, на възраст от 18 до 83 години, е бил оценен имунният отговор към подсилваща доза VAQTA и HARVIX\*\* (инактивирана хепатит А ваксина), дадена 6 до 12 месеца след първата доза HARVIX. Когато VAQTA е давана като подсилваща доза след HARVIX, ваксината е предизвиквала адекватен имунен отговор (виж табл.2) и е била като цяло добре поносима (виж. 4.2 Дозировка и начин на употреба).

Таблица 2

#### VAQTA сравнена с HARVIX

Честота на сероконверсия, честота на отговор към подсилваща доза и средно-геометрични титри 4 седмици след бустерната доза

доза	силваща доза	а на серопозитивност	а на отговор към подсилващата доза <sup>†</sup>	о-геометрични титри
IX L.U.	A	(n=313)	(n=310)	(n=313)
IX L.U.	IX L.U.	(n=151)	(n=151)	(n=151)

\*\* Запазена марка на GlaxoSmithCline



<sup>†</sup> Честотата на отговор към подсилващата доза е дефинирана като десетократно или по-голямо нарастване на титрите след подсилващата доза спрямо преди подсилващата доза и титри след подсилващата доза  $\geq 100$  mIU/mL.

#### *Употреба с други ваксини*

Проучване за съвместна употреба с други ваксини е било проведено с 617 здрави деца, които са били рандомизирани да получат VAQTA (~25U) с или без M-M-R II и VARIVAX\* [Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck) – варицела жива вирусна ваксина] на ~12 месечна възраст, и VAQTA (~25U) с или без DTaP (Diphtheria, Tetanus, and acellular Pertussis Дифтерия, Тетанус, Коклюш) ваксина (и по избор доза полио ваксина) на ~18 месечна възраст. В това проучване, съвместното приложение на VAQTA с други ваксини на отделни инжекционни места, е било като цяло добре поносимо. Профилът на безопасност на VAQTA приложена самостоятелно на ~12 и ~18 месечна възраст е бил сравним с профила на безопасност на VAQTA приложена самостоятелно на деца от 2 до 16 годишна възраст. Профилът на безопасност на VAQTA приложена едновременно с други ваксини на ~12 и ~18 месечна възраст е бил сравним с профила на безопасност на VAQTA приложена самостоятелно на ~12 и ~18 месечна възраст.

Честотите на отговор към хепатит А след всяка доза VAQTA са били сходни, когато VAQTA е била прилагана като доза по избор към полио ваксина. Честотите на отговор към хепатит А също са били сходни с предварителни исторически данни за честоти, наблюдавани при 2- до 3-годишни деца, на които е прилагана VAQTA самостоятелно. Когато VAQTA е прилагана заедно с M-M-R II и VARIVAX, честотите на отговор към морбили, паротит и рубеола са били сходни с историческите данни за честоти за M-M-R II. VAQTA може да се дава заедно с M-M-R II, на различни инжекционни места. Данните за имуногенност са недостатъчни за да се подкрепи съвместно приложение на VAQTA с VARIVAX или на VAQTA с DTaP. Не са налични данни за имунния отговор към полио ваксина, приложена съвместно с VAQTA. (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия)

Проведено е контролирано клинично проучване с 240 здрави възрастни на възраст от 18 до 54 години, които са били рандомизирани да получат или VAQTA и ваксини за жълта треска и тифоид едновременно на различни инжекционни места; или ваксини за жълта треска и тифоид едновременно на различни инжекционни места; или VAQTA самостоятелно. Честотите на титър на антитела (seropositivity rate - SPR) към хепатит А, когато VAQTA и ваксините за жълта треска и тифоид са били приложени едновременно, са били като цяло сходни както когато VAQTA е давана самостоятелно. Честотите на имуногенен отговор към жълта треска и тифоид са били адекватни, когато ваксините за жълта треска и тифоид са прилагани едновременно с или без VAQTA. Едновременното приложение на тези три ваксини на различни инжекционни места е било като цяло добре поносимо. (виж 4.2 Дозировка и начин на употреба и 4.5 Лекарствени и други взаимодействия.)

Отделни спринцовки и инжекционни места да се използват при съвместно приложение на инжекционни ваксини.

#### *Подкожно приложение*

В едно клинично проучване с 114 здрави с негативен титър на антитела възрастни, на които е приложена VAQTA подкожно (~50U), 4 седмици след първата доза, честотата на титър на антитела (seropositivity rate - SPR) е била 78% и средно-геометричните титри (geometric mean titers - GMT) са били 21 mIU/mL. Двадесет и четири седмици след първата доза и точно преди втората подкожна инжекция, SPR е била 95% и GMT 153 mIU/mL. Четири седмици след втората подкожна инжекция SPR е била 100% и GMT 1564 mIU/mL. Кинетиката на





титъра на антитела е била по-бавна за първата подкожна инжекция спрямо исторически данни за интрамускулното приложение. Двадесет и четири седмици след първата подкожна доза, SPR е била подобна на честотата от исторически данни за 4 седмици след първата интрамускулна доза. Четири седмици след втората подкожна доза, обаче, SPR е била подобна на честотата от исторически данни за 4 седмици след втората доза при интрамускулно приложение. Като цяло VAQTA е била добре поносима при подкожно приложение.

#### *Приложение при възрастни с HIV*

В клинично проучване със 180 възрастни, 60 HIV-положителни и 90 HIV-отрицателни възрастни са получили VAQTA (~50U) и 30 HIV-положителни са получили плацебо. На 4-тата седмица след първата доза VAQTA, SPR е била 61% при HIV-положителните и 90% за HIV-отрицателните възрастни. На 28-мата седмица след първата доза (4 седмици след втората доза) VAQTA, честотите на титър на антитела (SPRs) са били задоволителни за всички групи: 94% (GMT 1060 mIU/mL) при HIV-положителните и 100% (GMT 3602 mIU/mL) за HIV-отрицателните възрастни. По-нататък, в групата на HIV-положителните, получили VAQTA, SPR е била 100% (GMT 1959 mIU/mL) при лица с брой CD4  $\geq$  300 клетки/mm<sup>3</sup>; обаче SPR е била 87% (GMT 517 mIU/mL) при лица с брой CD4 < 300 клетки/mm<sup>3</sup>. Кинетиката на имунния отговор е била по-бавна при HIV-положителната група спрямо HIV-отрицателната група. При HIV-положителни възрастни, приложението на VAQTA не изглежда да влияе неблагоприятно върху броя CD4 клетки или нивата на HIV РНК.

#### *Употреба при деца с майчини антитела към хепатит А*

В проучване за съвместно приложение, деца са получавали VAQTA (~25U) на ~12 месечна възраст и ~18 месечна възраст с или без други педиатрични ваксини. След всяка доза VAQTA (~25U), титрите на хепатит А антителата са били сравними между децата, които в началото са били с титър на антитела към хепатит А и децата, които в началото са били с негативен титър на антитела към хепатит А. Тези данни предполагат, че майчините антитела към хепатит А при деца на ~12 месечна възраст не повлияват имунния отговор към VAQTA.

#### *Постмаркетингово проучване за безопасност*

В проучване за безопасност след пускане ваксината на пазара (постмаркетингово проучване), проведено в голяма организация за здравеопазване в САЩ, общо 42 110 лица  $\geq$  2 годишна възраст са получили 1 или 2 дози VAQTA. Безопасността е наблюдавана чрез преглед на медицинските документи, които отразяват посещенията на спешни и амбулаторни звена, хоспитализациите и смъртните случаи. Не са установени сериозни, свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции при 42 110 лица в това проучване. Не е имало не-сериозни, свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции, които да са довели до амбулаторно посещение на болнично заведение, с изключение на диария/гастроентерит при възрастни с честота 0.5%. Не са установени свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции, които да не са били докладвани в по-ранни клинични проучвания с VAQTA.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък помощните вещества**

Алуминий по формата на аморфен хидроксифосфат сулфат  
Натриев борат като рН стабилизатор  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции





## 6.2 Несъвместимости

Не смесвайте с други ваксини/лекарствени продукти.

## 6.3 Срок на годност

3 години

Срокът на годност е отпечатан на опаковката (месец, следван от година). Когато се съхранява при 2-8° C (36-46° F). VAQTA има срок на годност 36 месеца. Активността на ваксината не се повлиява значително след излагането ѝ на температури до 28° C (82° F) до 3 месеца. Това, обаче, не е препоръка за съхранение.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник 2-8° C (36-46° F).

**НЕ ЗАМРАЗЯВАЙТЕ**, тъй като замразяването унищожава активността ѝ.

## 6.5 Данни за опаковката

### *Деца/подраснали*

Ваксината се доставя в тип I стъклен флакон, затворен с гумена тапа с алуминиева обковка и пластмасова капачка с единична доза 0.5 mL, приблизително 25 U.

### *Възрастни*

Ваксината се доставя в тип I стъклен флакон, затворен с гумена тапа с алуминиева обковка и пластмасова капачка с единична доза 1.0 mL, приблизително 50 U.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да се използва както се доставя; не е необходимо допълнително разтваряне.

Разклатете добре преди изтегляне и употреба. Необходимо е пълно разклащане, за да се поддържа ваксината в състояние на суспензия.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се огледат за странични частици и промяна в цвета преди приложение. Преди разклащане VAQTA е безцветна суспензия. След добро разклащане, VAQTA е леко непрозрачна бяла суспензия.

Важно е да се използват различни спринцовки и игли за всяко лице, за да се предотврати разпространение на инфекции от един човек на друг.

Неизползвания продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛНА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Бул. "Н. Вапцаров" № 55



ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София  
България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

50 U/1.0 mL – 9900133  
25 U/0.5 mL – 9900132

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**

26.04.1999

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТВА**

Месец Февруари 2009г.

