

BM.ĐK.15.03/01

BÁO CÁO ĐÁNH GIÁ ĐỐI VỚI VẮC XIN

Tên thương mại của vắc xin: PNEUMOVAX® 23

Tên chung: Vắc-xin polysaccharide phế cầu, 23 giá: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Số giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam: 001310303524, GĐKLH được cấp theo quyết định cấp số đăng ký số 308/QĐ-QLD, cấp ngày 14/05/2024

Đợt 50

Báo cáo đánh giá đã được Cục Quản lý Dược – Bộ Y tế thông qua và không bao gồm tất cả các thông tin liên quan đến bảo mật thương mại của thuốc.

BM.ĐK.15.03/01

MỤC LỤC

1. Thông tin chung về quy trình tiếp nhận và xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin
 - 1.1. Thông tin về nộp hồ sơ đăng ký vắc xin
 - 1.2. Quy trình thẩm định hồ sơ đăng ký vắc xin
2. Thông tin sản phẩm
 - 2.1. Thông tin chung
 - 2.2. Tóm tắt thông tin liên quan chất lượng vắc xin
 - 2.3. Tóm tắt thông tin liên quan dữ liệu an toàn, hiệu quả của vắc xin
 - 2.4. Các nội dung khác (nếu có)
 - 2.5. Kết luận, đánh giá lợi ích/ nguy cơ
 - 2.6. Kết luận của Hội đồng

BM.ĐK.15.03/01

1. THÔNG TIN CHUNG VỀ QUY TRÌNH TIẾP NHẬN VÀ XỬ LÝ HỒ SƠ ĐĂNG KÝ VẮC XIN

1.1. Thông tin chung về nộp hồ sơ đăng ký vắc xin:

- Hồ sơ vắc xin Pneumovax® 23 được nộp tại Cục QLD ngày 12/08/2020, mã hồ sơ NN-36000.
- Cơ sở đăng ký: Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd. (địa chỉ: 27/F, Lee Garden Two, 28 Yun Ping Road, Causeway Bay, Hong Kong).
- Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Merck Sharp & Dohme LLC, Địa chỉ cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, Hoa Kỳ / Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: Merck Sharp & Dohme B.V.; Địa chỉ cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Hà Lan.
- Cơ sở đăng ký đã nộp đầy đủ hồ sơ đăng ký theo qui định của hồ sơ ACTD, gồm các phần: Hồ sơ hành chính, hồ sơ chất lượng, hồ sơ dược lý, hồ sơ lâm sàng.
- Tình trạng cấp phép của vắc xin ở các nước (theo kết quả thẩm định của tiêu ban hành chính): Mỹ, Đức, Hà Lan.

1.2. Quá trình xử lý hồ sơ đăng ký vắc xin Pneumovax® 23, mã hồ sơ NN36000:

- Ngày tiếp nhận hồ sơ đăng ký vắc xin của Cục QLD: 12/8/2020.
- Số lần bổ sung hồ sơ của công ty: 03.
- Hồ sơ vắc xin Pneumovax® 23 được trình Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với vắc xin, sinh phẩm - Đợt họp 50 (ngày họp 15/4/2024).
- Vắc xin được cấp GĐKLH: số GĐKLH 001310303524, theo quyết định số 308/QĐ-QLD, ngày 14/05/2024 của Cục QLD, hiệu lực 03 năm.

2. THÔNG TIN SẢN PHẨM:

2.1. Thông tin chung về vắc xin (tên thương mại, tên generic, chỉ định, lứa tuổi, chống chỉ định, lịch tiêm): trích từ tờ hướng dẫn sử dụng vắc xin đã được phê duyệt.

- Tên thương mại: PNEUMOVAX® 23
- Tên chung: Vắc-xin polysaccharide phế cầu, 23 giá: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
- Chỉ định: Vắc-xin polysaccharide phế cầu được khuyến cáo để tạo miễn dịch chủ động chống lại bệnh do phế cầu khuẩn ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn.

- Liều lượng, cách dùng: Tiêm chủng cơ bản:

Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên - một liều 0,5 ml bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Không khuyến cáo sử dụng vắc-xin polysaccharide phế cầu ở trẻ em dưới 2 tuổi vì độ an toàn và hiệu quả của vắc-xin này chưa được xác định và đáp ứng kháng thể có thể kém.

Liều dùng đặc biệt:

Khuyến cáo rằng tốt nhất nên sử dụng vắc-xin phế cầu ít nhất 2 tuần trước phẫu thuật cắt bỏ lách chọn lọc hoặc bắt đầu hóa trị liệu hoặc điều trị ức chế miễn dịch khác.

Nên tránh tiêm chủng vắc-xin trong khi hóa trị hoặc xạ trị.

Sau khi hoàn thành hóa trị và/hoặc xạ trị đối với bệnh ung thư, đáp ứng miễn dịch đối với tiêm chủng có thể vẫn bị giảm. Không nên sử dụng vắc-xin sớm hơn 3 tháng sau khi hoàn thành liệu pháp đó. Sự trì hoãn lâu hơn có thể phù hợp đối với những bệnh nhân đã được điều trị tích cực hoặc kéo dài (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Những người bị nhiễm HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) không triệu chứng hoặc có triệu chứng nên được tiêm chủng càng sớm càng tốt sau khi đã được chẩn đoán xác định.

Tiêm chủng lại:

Một liều đơn 0,5 ml bằng cách tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Thời gian cụ thể và nhu cầu tiêm chủng lại nên được xác định dựa trên các khuyến cáo chính thức hiện có.

Xem phần Đặc tính dược lực học để biết thông tin về đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm chủng lại.

Không khuyến cáo tiêm chủng lại ở khoảng cách dưới 3 năm do tăng nguy cơ phản ứng bất lợi. Tỷ lệ phản ứng tại chỗ và, ở những người ≥ 65 tuổi, một số phản ứng toàn thân đã cho thấy là cao hơn sau khi tiêm

chủng lại so với sau khi tiêm chủng cơ bản với khoảng cách 3-5 năm giữa các liều. Xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Dữ liệu lâm sàng còn rất hạn chế liên quan đến việc sử dụng hơn 2 liều vắc-xin polysaccharide phế cầu.

Người lớn

Người lớn khỏe mạnh không nên tiêm chủng lại thường quy.

Có thể xem xét tiêm chủng lại cho những người có tăng nguy cơ nhiễm phế cầu khuẩn nghiêm trọng là những người đã sử dụng vắc-xin phế cầu hơn 5 năm trước hoặc những người đã được biết là giảm nhanh nồng độ kháng thể kháng phế cầu. Đối với các nhóm đối tượng được chọn (ví dụ những người không có lách) là những người được biết là có nguy cơ cao về nhiễm phế cầu khuẩn gây tử vong, có thể được xem xét tiêm chủng lại lúc 3 năm.

Trẻ em

Trẻ em khỏe mạnh không nên tiêm chủng lại thường quy.

Trẻ em từ 10 tuổi trở lên

Có thể được xem xét tiêm chủng lại theo khuyến cáo cho người lớn (xem ở trên).

Trẻ em từ 2-10 tuổi

Chỉ nên xem xét tiêm chủng lại sau 3 năm nếu trẻ có nguy cơ cao nhiễm phế cầu khuẩn (ví dụ những trẻ bị hội chứng thận hư, không có lách hoặc bệnh hồng cầu hình liềm).

Cách dùng

Một liều 0,5 ml từ một liều đơn vắc-xin polysaccharide phế cầu được tiêm bắp (IM) hoặc tiêm dưới da (SC).

- Chống chỉ định: Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

2.2. Tóm tắt thông tin liên quan chất lượng vắc xin (thành phần công thức, thông tin các nhà sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất, điều kiện bảo quản, thông tin chung quy trình sản xuất, ...): trích từ hồ sơ đăng ký và kết quả thẩm định của chuyên gia chất lượng.

- Công thức bào chế: mỗi liều 0,5ml có chứa

+ Thành phần hoạt chất:

Mỗi liều vắc-xin (0,5 ml) chứa 25 mcg của mỗi loại trong số 23 loại huyết thanh polysaccharide của phế cầu khuẩn Đan Mạch sau đây: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

+ Thành phần tá dược: Phenol, natri chloride, nước pha tiêm -

Dạng bào chế: Hỗn dịch tiêm.

- Quy trình sản xuất: Vắc-xin được sản xuất từ lớp vỏ của kháng nguyên polysaccharide tinh khiết có nguồn gốc từ 23 typ huyết thanh. Các polysaccharide phế cầu khuẩn bao gồm: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

- Thông tin các cơ sở sản xuất tham gia vào quá trình sản xuất:

+ Cơ sở sản xuất dược chất: Merck Sharp & Dohme LLC, tại địa chỉ 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA (Mỹ)

+ Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Merck Sharp & Dohme LLC, tại địa chỉ 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA (Mỹ)

+ Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng: Merck Sharp & Dohme B.V., tại địa chỉ Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands (Hà Lan)

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong tủ lạnh ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Không làm đông đá.

- GMP của cơ sở sản xuất: được công bố trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược theo đường link: <https://dichvucong.dav.gov.vn/DanhSachCoSoSanXuatNuocNgoaiDapUngGMP/index>

2.3. Tóm tắt thông tin liên quan dữ liệu an toàn, hiệu quả của vắc xin (trích từ kết quả thẩm định các nghiên cứu lâm sàng được chuyên gia dược lý, lâm sàng thẩm định và ghi trong biên bản thẩm định)

2.3.1. Nghiên cứu về tính hiệu quả và tính sinh miễn dịch

2.3.1.1. Hiệu quả lâm sàng của Pneumovax®23 (PPV23) được đánh giá dựa trên hiệu quả của các loại vaccine ít chủng hơn:

- Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng:
 - + Hiệu quả bảo vệ của 2 loại PPV6 (typ 1,2,4,8, 12F, 25, n=3019 nam) và PPV12 (typ 1,2,3,4, 6A, 8, 9N, 12F, 25,7F, 18C, 46; n=2211) tiêm liều đơn (50µg/typ) được tiến hành trên các công nhân mỏ vàng ở Nam Phi (16-58 tuổi), trong đó nhóm chứng được tiêm vaccine Meningococcal polysaccharide typ huyết thanh A hoặc dung dịch Saline. Hai nhóm được theo dõi tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi do các chủng phế cầu đã được tiêm chủng trong vòng 1 năm. Hiệu quả bảo vệ của PPV6 và PPV12 lần lượt là 76.1% và 91.7% [Ref. 5.3.5.1:
P454V110], [Ref. 5.3.5.1: P315AV110], [Ref. 5.4: 03PQNR].
 - + Thử nghiệm lâm sàng trên 9,730 trẻ từ 2-48 tháng tuổi, kết quả cho thấy trẻ <24 tháng tuổi ở Chilê, liều đơn PPV12 (25µg/typ) không làm giảm tỷ lệ nhập viện do các bệnh đường hô hấp dưới, không phân lập được phế cầu khi nuôi cấy các mẫu bệnh phẩm ở cả nhóm tiêm PPV12 và nhóm chứng [Ref. 5.3.5.1: P378V110].
 - + Thử nghiệm trên người ≥10 tuổi ở Papua New Guinea, liều đơn PPV14 làm giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi (dương tính trên phim Xquang phổi). Ngoài ra, PPV14 làm giảm tỷ lệ phân lập được phế cầu giống typ được tiêm chủng ở máu và dịch hút phổi ở một số ít bệnh nhân trong nghiên cứu đó. Nghiên cứu này đã chứng minh PPV14 đã làm giảm tỷ lệ tử vong nói chung, tỷ lệ tử vong liên quan đến hô hấp và tử vong do viêm phổi không biến chứng [Ref. 5,4: 03PQP2, 03NSM2].
 - + Một phân tích tổng hợp của 9 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về PPV đã kết luận rằng PPV có hiệu quả trong việc giảm tần suất viêm phổi do phế cầu ở người lớn thuộc nhóm nguy cơ thấp nhưng không giảm ở nhóm nguy cơ cao với bệnh do phế cầu [Ref. 5,4: 03PNCT].
 - + Một số nghiên cứu cũng đã chứng minh hiệu quả của PPV ở trẻ em và người lớn có nguy cơ cao mắc bệnh do phế cầu; tuy nhiên, vaccine không được

chứng minh là có hiệu quả đối với bệnh viêm tai giữa cấp tính và các bệnh đường hô hấp trên thông thường ở trẻ em [Ref. 5,4: 03PJMG].

+ Nghiên cứu bệnh chứng trên 2.108 người Mỹ từ 18 tuổi trở lên bị tổn thương miễn dịch, được tiêm PPV14 hoặc PPV23, cho thấy hiệu quả bảo vệ tổng thể khoảng 56%.

+ Nghiên cứu bệnh chứng dựa trên cộng đồng đánh giá hiệu quả của PPV23 chống lại IPD (bệnh do phế cầu xâm nhập) ở những người từ 60 tuổi trở lên, hiệu quả của vaccine là 72% đối với tất cả các loại IPD và 77% đối với IPD đặc hiệu chủng phế cầu được tiêm chủng. Vaccine có hiệu quả rõ rệt ở cả những người từ 60 đến 79 tuổi và những người ≥ 80 tuổi [Ref. 5,4: 03RMWG].

2.3.1.2. Nghiên cứu tính sinh miễn dịch:

* Các nghiên cứu trước khi cấp phép:

- Vaccine đơn giá PPV1 (9 thử nghiệm, nhãn mở, liều đơn với 12 typ huyết thanh khác nhau). Mẫu máu được thu thập ở thời điểm sau tiêm 1, 2 và 6 tháng. Kết quả thu được, ngoại trừ typ 3, các vaccine đơn giá đều cho nồng độ kháng thể tăng cao ≥ 2 lần ở ít nhất 2/3 người được tiêm từ tháng thứ 2 và được duy trì ổn định đến tháng thứ 6.

- Vaccine đa giá PPV6 (2 thử nghiệm) cũng cho kết quả tương tự sau 11 tháng. - Vaccine đa giá PPV12 (7 thử nghiệm – 04 ở người lớn, 02 ở trẻ em và 1 ở cả người lớn và trẻ em, sử dụng 2 công thức kết hợp 12 typ huyết thanh khác nhau). Các thử nghiệm này tiến hành theo dõi nồng độ kháng thể trong thời gian 1 – 12 tháng, đều cho thấy nồng độ tăng cao $\geq 2,8$ lần ở người lớn và $\geq 1,3$ lần ở trẻ em.

- Vaccine đa giá PPV12 (7 thử nghiệm – 04 ở người lớn, 02 ở trẻ em và 1 ở cả người lớn và trẻ em, sử dụng 2 công thức kết hợp 12 typ huyết thanh khác nhau). Các thử nghiệm này tiến hành theo dõi nồng độ kháng thể trong thời gian 1 – 12 tháng, đều cho thấy nồng độ tăng cao $\geq 2,8$ lần ở người lớn và $\geq 1,3$ lần ở trẻ em.

* Các nghiên cứu sau khi cấp phép: 12 thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượng từ 2-97 tuổi sử dụng PPV23:

- 4 thử nghiệm đánh giá tiêm nhắc lại PPV23
- 3 thử nghiệm so sánh, đánh giá sản phẩm bột polysaccharide của quy trình sản xuất kháng nguyên mới.
- 2 thử nghiệm để cấp phép tại Ấn Độ và Nga.
- 3 thử nghiệm phối hợp vaccine khi tiêm chủng.

* Thử nghiệm lâm sàng (V110) ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi, trên 223 người trưởng thành >45 tuổi, không có tiền sử tiêm vaccine phế cầu hoặc đã nhận 1 liều PPV14 ≥ 4 năm trước khi tiêm vaccine (vào nhóm tiêm nhắc lại và nhóm chứng), tất cả được theo dõi trong 5 năm. Kết quả cho thấy nồng độ kháng thể tăng từ 2.48-4.27 lần ở nhóm tiêm nhắc lại và từ 1.30-1.66 lần ở nhóm chứng ở thời điểm 4 tuần, nhóm tiêm PPV23 lần đầu (25 trường hợp) không đưa vào phân tích. Sau 5 năm, đáp ứng kháng thể ở nhóm tiêm nhắc lại thì có tăng 18.5-

31.5% nhưng ở nhóm chứng chỉ từ 0-13.6%.

*Kết quả tổng thể như sau:

- Tính sinh miễn dịch: tăng nồng độ kháng thể ≥ 2 lần sau tiêm vaccine 1 tháng. - Liều vaccine được thử từ 10-100 $\mu\text{g}/\text{typ}$ cho thấy mức liều từ 12.5-50 $\mu\text{g}/\text{typ}$ tạo miễn dịch tốt, ngoài khoảng này thì không tạo được đáp ứng miễn dịch hoặc không có sự khác biệt.
- Tiêm nhắc lại vaccine: Một thử nghiệm lâm sàng tiêm nhắc lại ở thời điểm từ 3-5 năm sau mũi đầu tiên, cho thấy hiệu giá kháng thể ở nhóm nhắc lại cao hơn nhóm chứng.
- Tính sinh miễn dịch ở người cao tuổi được đánh giá trong 8 thử nghiệm và đã được công bố: Khả năng sinh kháng thể ở người cao tuổi kém hơn người trẻ tuổi, tuy nhiên tình trạng kém đáp ứng chỉ xảy ra ở một nhóm nhỏ người cao tuổi.

- Tính sinh miễn dịch trên nhóm người có tổn thương miễn dịch do các bệnh mạn tính đáp ứng không có sự khác biệt với nhóm chứng khỏe mạnh, nhưng thay đổi ở những người có tổn thương miễn dịch.
- Thời gian tồn tại của kháng thể sẽ giảm sau 5-10 năm, và giảm nhanh ở nhóm trẻ em và người già trên 60 tuổi.

2.3.2. Nghiên cứu tính an toàn

Tính an toàn được phối hợp đánh giá trong tất cả 33 thử nghiệm lâm sàng với các loại vaccine đơn giá và đa giá khác nhau trên 29,000 người được đưa vào nghiên cứu và khoảng 14,600 người được tiêm vaccine. Ngoài ra, 12 thử nghiệm lâm sàng sau cấp phép cũng đã được theo dõi các tác dụng phụ. Tác dụng phụ thường gặp nhất là sốt ($<38.9^{\circ}\text{C}$) và phản ứng tại chỗ tiêm (đau, tấy đỏ, nóng, sưng...).

Tổng hợp kết quả báo cáo các phản ứng bất lợi khi tiêm vaccine lần đầu với PPV22 và PPV23 cho thấy phản ứng tại chỗ là 59/77 người lớn (76.6%) và 46/76 trẻ em từ 2-12 tuổi (60.5%) thường diễn ra trong 3 ngày đầu tiên sau tiêm. - Người lớn: Khi tổng hợp tất cả các tác dụng phụ trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng các loại vaccine đa giá từ PPV12 đến PPV23, phản ứng sưng nề và tấy đỏ tại chỗ tiêm là rất thường gặp với hơn một nửa đối tượng có ≥ 1 biểu hiện tại chỗ. Các vaccine PPV14, PPV22 và PPV23 có liên quan đến phản ứng tại chỗ tiêm ở khoảng 76% các trường hợp. Các dấu hiệu xuất hiện trong ngày thứ nhất và thường kết thúc vào ngày thứ tư. Đối với các trường hợp tiêm nhắc lại, 75% người lớn có phản ứng tại chỗ tiêm. Mặc dù về tỷ lệ là tương đương với khi tiêm vaccine lần đầu, song các phản ứng này lại kéo dài hơn.

- Trẻ em: Tỷ lệ gặp các phản ứng tại chỗ ở trẻ em tiêm vaccine PPV12 và PPV23 lần lượt là 78.6% và 60.5% và cũng tương tự như người lớn các biểu hiện này thường hết vào ngày thứ tư sau tiêm, trên nhóm tiêm nhắc lại thì nhìn chung dung nạp tốt.



- Đối với người già trên 65 tuổi, được đánh giá trong nghiên cứu sau cấp phép PPV23, theo dõi 2 nhóm đối tượng tiêm nhắc lại và tiêm lần đầu trong 14 ngày sau tiêm. Tỷ lệ các biểu hiện tại chỗ lần lượt ở 2 nhóm là: Tấy đỏ (33.8% và 12.7%), đau (77% và 49.3%) và phù nề (39.6% và 17.2%).
- Các nghiên cứu tiêm đồng thời vaccine PPV23 với các vaccine cúm không cho thấy sự gia tăng các tác dụng phụ và làm giảm đáp ứng sinh kháng thể. Tuy nhiên, khi kết hợp với vaccine Zostavax dù không gây tác dụng phụ và ảnh hưởng đến khả năng sinh kháng thể của PPV23 nhưng lại ảnh hưởng tới hiệu quả của Zostavax.

2.4. Các nội dung khác (nếu có):

2.5. Kết luận, đánh giá lợi ích/nguy cơ: Chỉ định xin đăng ký trong hồ sơ lần này:

- + Vaccine polysaccharide phế cầu được khuyến cáo để tạo miễn dịch chủ động chống lại bệnh do phế cầu khuẩn ở trẻ em từ hai tuổi trở lên, thanh thiếu niên và người lớn.
- + Đối tượng: Người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi.
- + Một liều duy nhất 0.5ml bằng đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.

Pneumovax 23 là vaccine phế cầu có chứa 23 loại polysaccharide được tinh khiết từ 23 typ huyết thanh phổ biến nhất của phế cầu khuẩn *Streptococcus pneumoniae*.

Vaccine Pneumovax 23 (còn được gọi là PPV23) đã được nghiên cứu, phát triển lâm sàng từ những năm 1970 – 1980, được FDA cấp phép và đưa vào thị trường từ năm 1983. Vaccine này cũng được cấp phép ở hơn 95 quốc gia với hơn 70 triệu liều đã được phân bố toàn thế giới.

Hồ sơ Tiền lâm sàng và Lâm sàng của vaccine Pneumovax 23 tuân thủ theo mẫu ACTD.

2.6. Kết luận của Hội đồng tư vấn cấp GĐKLH vắc xin, sinh phẩm (Đợt 50, họp ngày 15/4/2024): Đồng ý cấp GĐKLH hiệu lực 03 năm cho vắc xin Pneumovax 23.

