

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Flucelvax Tetra - ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα
Εμβόλιο γρίπης (αντιγόνο επιφανείας, αδρανοποιημένο, παρασκευασμένο σε καλλιέργειες κυττάρων)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Αντιγόνα επιφανείας του ιού της γρίπης (αιμοσυγκολλητίνη και νευραμινιδάση), αδρανοποιημένα, των ακόλουθων στελεχών*:

Στέλεχος όμοιο με A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09 (A/Delaware/55/2019 CVR-45)

15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

Στέλεχος όμοιο με A/Darwin/6/2021 (H3N2) (A/Darwin/11/2021, φυσικού τύπου)

15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

Στέλεχος όμοιο με B/Austria/1359417/2021 (B/Singapore/WUH4618/2021, φυσικού τύπου)

15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

Στέλεχος όμοιο με B/Phuket/3073/2013 (B/Singapore/INFTT-16-0610/2016, φυσικού τύπου)

15 μικρογραμμάρια ΗΑ**

ανά δόση 0,5 ml

.....

* πολλαπλασιασμένα σε κύτταρα *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK)

** αιμοσυγκολλητίνη

Το εμβόλιο είναι σύμφωνο με τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (για το βόρειο ημισφαίριο) και τη σύσταση της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για την εμβολιαστική περίοδο 2022/ 2023.

Το Flucelvax Tetra μπορεί να περιέχει ίχνη β-προπιολακτόνης, βρωμιούχου κετυλοτριμεθυλαμμωνίου και πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα (ενέσιμο).

Διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από τη γρίπη σε ενήλικες και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών.

Το Flucelvax Tetra θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και παιδιά από την ηλικία των 2 ετών:

<u>Ηλικιακή ομάδα</u>	<u>Δόση</u>	<u>Σχήμα</u>
2 έως < 9 ετών	Μία ή δύο ^α δόσεις του 0,5 ml	Για 2 δόσεις, χορήγηση τουλάχιστον με διαφορά 4 εβδομάδων μεταξύ τους
9 ετών και άνω	Μία δόση του 0,5 ml	Δεν εφαρμόζεται

^α Παιδιά ηλικίας κάτω των 9 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως κατά της γρίπης, θα πρέπει να λαμβάνουν μια δεύτερη δόση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Flucelvax Tetra σε παιδιά από τη γέννηση έως κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδομυϊκή ένεση.

Η προτιμώμενη θέση ένεσης είναι ο δελτοειδής μυς στο επάνω τμήμα του βραχίονα. Τα μικρά παιδιά με ανεπαρκή μυϊκή μάζα στον δελτοειδή θα πρέπει να εμβολιάζονται στην προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως, υποδορίως ή ενδοδερμικώς και δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εμβόλια στην ίδια σύριγγα.

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του εμβολίου πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε πιθανά κατάλοιπα, όπως η βήτα προπιολακτόνη, το βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο και το πολυσορβικό 80.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Πρέπει να υπάρχει πάντοτε άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και επίβλεψη για τη σπάνια περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με οξεία εμπύρετη νόσο, έως ότου υποχωρήσει ο πυρετός.

Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, το Flucelvax Tetra πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή αιμορραγική διαταραχή δεδομένου ότι μπορεί να υπάρξει αιμορραγία έπειτα από ενδομυϊκή χορήγηση.

Συγκοπή (λιποθυμία) μπορεί να επέλθει μετά, ή ακόμα και πριν, από οποιονδήποτε εμβολιασμό ως ψυχογενής αντίδραση στη βελόνα της ένεσης. Αυτή μπορεί να συνοδεύεται από πολλά νευρολογικά σημεία, όπως παροδικές οπτικές διαταραχές, παραισθησία και τονικοκλονικές κινήσεις των άκρων κατά την ανάνηψη. Είναι σημαντικό να εφαρμόζονται διαδικασίες για την αποφυγή τραυματισμών από λιποθυμίες.

Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ενδογενή ή ιατρογενή ανοσοκαταστολή πιθανόν να είναι ανεπαρκής για την πρόληψη της γρίπης.

Μπορεί να μην επιτευχθεί προστατευτική ανοσολογική απόκριση σε όλους τους εμβολιασθέντες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Flucelvax Tetra. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη συγχωρήγηση του Flucelvax Tetra με άλλα εμβόλια. Βάσει της κλινικής εμπειρίας με βασιζόμενο σε κύτταρα τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (TIVc), το Flucelvax Tetra μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλα εμβόλια.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια γρίπης, όπως το Flucelvax Tetra, μπορούν να χορηγηθούν σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης. Όσον αφορά τη χρήση των εμβολίων, υπάρχουν μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων ασφάλειας για το δεύτερο ή το τρίτο τρίμηνο, σε σύγκριση με το πρώτο τρίμηνο. Παρ' όλα αυτά, δεδομένα από τη διεθνή χρήση του εμβολίου γρίπης δεν υποδεικνύουν καμία ανεπιθύμητη έκβαση στο έμβρυο ή τη μητέρα, η οποία να μπορεί να αποδοθεί στο εμβόλιο.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) διενεργήθηκε μια προοπτική μελέτη μητρώου έκθεσης κατά την κύηση και συλλέχθηκαν δεδομένα από 665 γυναίκες που είχαν εμβολιαστεί με το Flucelvax Tetra κατά τη διάρκεια 3 περιόδων γρίπης του βορείου ημισφαιρίου (2017-18 έως 2019-20), εκ των οποίων το 28% είχαν εκτεθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Με βάση τις εκβάσεις των κύσεων και τις προκαθορισμένες εκβάσεις ασφάλειας για τα βρέφη, δεν υπήρξαν στοιχεία ανεπιθύμητων εκβάσεων στα έμβρυα, τα νεογνίδια ή τις κύσεις που να μπορούσαν να αποδοθούν στο εμβόλιο για οποιοδήποτε στάδιο της κύησης.

Δεν υπάρχουν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη με το Flucelvax Tetra. Δεδομένα τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη από βασιζόμενο σε κύτταρα τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (TIVc) δεν προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο αναπτυξιακών ανωμαλιών.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Flucelvax Tetra απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν αναμένονται επιδράσεις στο θηλάζον νεογνό/βρέφος. Το Flucelvax Tetra μπορεί να χορηγηθεί κατά τον θηλασμό.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Δεδομένα από ζώα, με βασιζόμενο σε κύτταρα τριδύναμο εμβόλιο γρίπης (TIVc), δεν έχουν δείξει επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών. Η γονιμότητα των αρσενικών δεν έχει αξιολογηθεί σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Flucelvax Tetra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Flucelvax Tetra στους ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη (V130_01), στην οποία 1.334 συμμετέχοντες έλαβαν Flucelvax Tetra. Παρόμοια ποσοστά αναμενόμενων τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε συμμετέχοντες που έλαβαν το Flucelvax Tetra και το βασιζόμενο σε κύτταρα τριδύναμο εμβόλιο γρίπης που ήταν το εμβόλιο σύγκρισης σε αυτήν την κλινική μελέτη.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 10\%$) αντιδράσεις στους συμμετέχοντες που έλαβαν Flucelvac Tetra ήταν πόνος στο σημείο της ένεσης (34%), πονοκέφαλος (14%), κόπωση (14%), μυαλγία (14%), ερύθημα (13%) και σκλήρυνση (10%).

Η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως < 65 ετών (βλ. πίνακα παρακάτω).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν έπειτα από τον εμβολιασμό σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω σε κλινικές δοκιμές και κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Μη γνωστές ³
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αλλεργικές αντιδράσεις ή άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Απώλεια όρεξης		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος ¹			Παραίσθησία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία, διάρροια, εμετός ²		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του κνησμού, της κνίδωσης ή του μη ειδικού εξανθήματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία ¹	Αρθραλγία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος στη θέση ένεσης, κόπωση ¹ , ερύθημα, σκλήρυνση ¹	Εκχύμωση, ρίγη	Πυρετός (≥ 38 °C)	Εκτεταμένο οίδημα στο εμβολιασμένο άκρο

¹ Αναφερόμενες ως συχνές στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας 65 ετών και άνω

² Αναφερόμενες ως όχι συχνές στον πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας 65 ετών και άνω

³ Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών)

Η ασφάλεια του Flucelvax Tetra στα παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών έχει αξιολογηθεί σε δύο κλινικές μελέτες, τις V130_03 και V130_12. Στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη V130_03, 1.159 παιδιατρικοί συμμετέχοντες έλαβαν Flucelvax Tetra (584 συμμετέχοντες 9 έως < 18 ετών, 575 συμμετέχοντες 4 έως < 9 ετών). Παιδιά ηλικίας 9 έως κάτω των 18 ετών έλαβαν εφάπαξ δόση του Flucelvax Tetra. Παιδιά ηλικίας 4 έως κάτω των 9 ετών έλαβαν μία ή δύο δόσεις (με διαφορά 4 εβδομάδων μεταξύ τους) του Flucelvax Tetra με βάση τον προσδιορισμό του προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού κατά της γρίπης του συμμετέχοντα. Σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα, 235 παιδιατρικοί συμμετέχοντες έλαβαν μία δόση και 340 συμμετέχοντες έλαβαν δύο δόσεις. Παρόμοια ποσοστά αναμενόμενων τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε συμμετέχοντες που έλαβαν το Flucelvax Tetra και το βασιζόμενο σε κύτταρα τριδύναμο εμβόλιο γρίπης που ήταν το εμβόλιο σύγκρισης σε αυτήν την κλινική μελέτη.

Στην πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τους αξιολογητές μελέτη V130_12, ο πληθυσμός ασφαλείας περιελάμβανε συνολικά 2.255 παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών τα οποία έλαβαν Flucelvax Tetra (580 συμμετέχοντες 2 έως < 6 ετών, 564 συμμετέχοντες 6 έως < 9 ετών, 1.111 συμμετέχοντες 9 έως < 18 ετών). Παιδιά ηλικίας 9 έως κάτω των 18 ετών έλαβαν εφάπαξ δόση

του Flucelvax Tetra. Παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 9 ετών έλαβαν μία ή δύο δόσεις (με διαφορά 28 ημερών μεταξύ τους) του Flucelvax Tetra με βάση τον προσδιορισμό του προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού κατά της γρίπης του συμμετέχοντα.

Οι συχνότερες τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε οποιαδήποτε από τις δύο μελέτες περιγράφονται ανά παιδιατρική υποομάδα.

Οι συχνότερες ($\geq 10\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς συμμετέχοντες ηλικίας 9 έως < 18 ετών ήταν πόνος στο σημείο της ένεσης (58%), πονοκέφαλος (22%), ερύθημα (19%), κόπωση (18%), μυαλγία (16%) και σκλήρυνση (15%).

Οι συχνότερες ($\geq 10\%$) τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από οποιονδήποτε εμβολιασμό σε παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 9 ετών ήταν πόνος στο σημείο της ένεσης (61%), ερύθημα στο σημείο της ένεσης (25%), σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης (19%), κόπωση (16%), πονοκέφαλος (16%) και εκχύμωση στο σημείο της ένεσης (11%).

Οι συχνότερες ($\geq 10\%$) τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από οποιονδήποτε εμβολιασμό σε παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 6 ετών ήταν ευαισθησία στο σημείο της ένεσης (54%), ερύθημα στο σημείο της ένεσης (23%), υπνηλία (21%), ευερεθιστότητα (19%), σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης (15%), μεταβολές στις συνήθειες διατροφής (14%) και εκχύμωση στο σημείο της ένεσης (11%).

Σε σύγκριση με τους ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, οι παιδιατρικοί συμμετέχοντες ανέφεραν σε γενικές γραμμές υψηλότερα ποσοστά τοπικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στα παιδιά που έλαβαν μια δεύτερη δόση Flucelvax Tetra, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου ήταν παρόμοια ή ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών σε αυτές τις κλινικές μελέτες περιγράφονται στον Πίνακα 2 παρακάτω.

Πίνακας 2: Αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως < 18 ετών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		2 έως < 9 ετών		9 έως < 18 ετών
		2 έως < 6 ¹	6 έως < 9	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Απώλεια της όρεξης	Δ/Ε	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος	Δ/Ε	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Ναυτία	Δ/Ε	Συχνές	Συχνές
	Έμετος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία ²	Δ/Ε	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Αρθραλγία	Δ/Ε	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ευαισθησία στο σημείο της ένεσης	Πολύ συχνές	Δ/Ε	Δ/Ε
	Πόνος στο σημείο της ένεσης	Δ/Ε	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Ερύθημα στο σημείο της ένεσης	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Εκχύμωση στο σημείο της ένεσης	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
	Υπνηλία	Πολύ συχνές	Δ/Ε	Δ/Ε
	Ευερεθιστότητα	Πολύ συχνές	Δ/Ε	Δ/Ε
	Κόπωση	Δ/Ε	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες διατροφής	Πολύ συχνές	Δ/Ε	Δ/Ε
	Κρυάδες/ρίγη	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Πυρετός (≥38° C)	Συχνές	Συχνές	Συχνές

¹ Το μικρότερο ηλικιακό εύρος στη μελέτη V130_03 ήταν 4 έως < 6 ετών

² Η μυαλγία αναφέρθηκε με συχνότητα Συχνές (3% και 6%) στα παιδιά ηλικίας 6 έως < 9 και 9 έως < 18 ετών, αντίστοιχα, στη μελέτη V130_12

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).*

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα υπερδοσολογίας με το Flucelvac Tetra.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλιο γρίπης, κωδικός ATC: J07BB02

Μηχανισμός δράσης

Το Flucelvax Tetra παρέχει ενεργό ανοσοποίηση έναντι τεσσάρων στελεχών του ιού της γρίπης (δύο υπότυπους Α και δύο υπότυπους Β) που περιέχονται στο εμβόλιο. Το Flucelvax Tetra επάγει χυμικά αντισώματα έναντι των αιμοσυγκολλητινών. Αυτά τα αντισώματα εξουδετερώνουν τους ιούς της γρίπης.

Το Flucelvax Tetra παρασκευάζεται με χρήση κυττάρων *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK).

Συγκεκριμένα επίπεδα τίτλων αντισωμάτων αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) μετά τον εμβολιασμό με αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης δεν έχουν συσχετιστεί με την προστασία από τον ιό της γρίπης. Σε ορισμένες μελέτες σε ανθρώπους, τίτλοι αντισωμάτων 1:40 ή υψηλότεροι έχουν συσχετιστεί με προστασία από τη νόσο της γρίπης σε έως και το 50% των συμμετεχόντων.

Το αντίσωμα έναντι ενός τύπου ή υποτύπου ιού της γρίπης παρέχει περιορισμένη ή δεν παρέχει καμία προστασία έναντι κάποιου άλλου τύπου ή υποτύπου. Περαιτέρω, το αντίσωμα έναντι μίας αντιγονικής παραλλαγής του ιού της γρίπης ενδέχεται να μην παρέχει προστασία έναντι μιας νέας αντιγονικής παραλλαγής του ίδιου τύπου ή υποτύπου.

Συνιστάται ο ετήσιος επανεμβολιασμός με τρέχοντα εμβόλια γρίπης διότι η ανοσία εξασθενεί κατά τη διάρκεια του έτους που ακολουθεί τον εμβολιασμό και τα κυκλοφορούντα στελέχη του ιού της γρίπης μπορεί να μεταβάλλονται από έτος σε έτος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσογονικότητα του Flucelvax Tetra σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω

Η ανοσογονικότητα του Flucelvax Tetra αξιολογήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (V130_01). Σ' αυτήν τη μελέτη, οι συμμετέχοντες έλαβαν Flucelvax Tetra (N = 1.334) ή ένα από τα δύο σκευάσματα του βασιζόμενου σε κύτταρα τριδύναμου συγκριτικού εμβολίου γρίπης (TIVc) [TIV1c (N = 677) ή TIV2c (N = 669)]. Η ανοσολογική απόκριση σε κάθε ένα από τα αντιγόνα του εμβολίου αξιολογήθηκε 21 ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

Τα καταληκτικά σημεία ανοσογονικότητας ήταν οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι αντισωμάτων (GMT) της αντισωματικής απάντησης αναστολής αιμοσυγκόλλησης (HI) και το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχε ορομετατροπές, οριζόμενες ως τίτλος HI < 1:10 προ του εμβολιασμού με τίτλο \geq 1:40 μετά τον εμβολιασμό ή με τίτλο HI \geq 1:10 προ του εμβολιασμού και τουλάχιστον τετραπλάσια αύξηση τίτλου αντισωμάτων HI στον ορό.

Το Flucelvax Tetra επέδειξε μη κατωτερότητα έναντι του TIVc. Η μη κατωτερότητα τεκμηριώθηκε και για τα 4 στελέχη του ιού της γρίπης που συμπεριλαμβάνονται στο Flucelvax Tetra, όπως αξιολογήθηκε από τους λόγους των GMT και τις διαφορές στα ποσοστά των συμμετεχόντων που πέτυχαν ορομετατροπή στις 3 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Η αντισωματική απάντηση στα στελέχη γρίπης Β που περιέχονταν στο Flucelvax Tetra ήταν ανώτερη από την αντισωματική απάντηση μετά τον εμβολιασμό με το TIVc που περιείχε στέλεχος γρίπης Β από την εναλλακτική κυτταρική σειρά. Δεν υπήρξαν στοιχεία ότι η προσθήκη του δεύτερου στελέχους γρίπης Β οδήγησε σε ανοσολογική παρεμβολή σε άλλα στελέχη που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο.

Αναλύσεις ηλικιακών υποομάδων σε συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως κάτω των 65 ετών και ηλικίας 65 ετών και άνω επιβεβαίωσαν ότι οι αντισωματικές απαντήσεις HI (GMT και οι διαφορές στα ποσοστά ορομετατροπής ομάδας εμβολίων) ικανοποίησαν τα κριτήρια μη κατωτερότητας αναφορικά

με την ανοσογονικότητα 3 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό και για τα 4 στελέχη του ιού της γρίπης σε αμφοτέρους τις ηλικιακές ομάδες.

Τα δεδομένα μη κατωτερότητας που παρατηρήθηκαν συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Μη κατωτερότητα του Flucelvax Tetra σε σχέση με το TIVc σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω – Σύμφωνα με το σύνολο ανάλυσης κατά το πρωτόκολλο (V130_01)

		Flucelvax Tetra N = 1.250	TIV1c/TIV2c^a N = 635/N = 639	Λόγος ομάδων εμβολίων (95% CI)	Διαφορά ομάδων εμβολίων (95% CI)
A/H1N1	GMT (95% CI)	302,8 (281,8-325,5)	298,9 (270,3-330,5)	1,0 (0,9-1,1)	-
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β (95% CI)	49,2% (46,4-52,0)	48,7% (44,7-52,6)	-	-0,5% (-5,3-4,2)
A/H3N2	GMT (95% CI)	372,3 (349,2-396,9)	378,4 (345,1-414,8)	1,0 (0,9-1,1)	-
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β (95% CI)	38,3% (35,6-41,1)	35,6% (31,9-39,5)	-	-2,7% (-7,2-1,9)
B1	GMT (95% CI)	133,2 (125,3-141,7)	115,6 (106,4-125,6)	0,9 (0,8-1,0)	-
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β (95% CI)	36,6% (33,9-39,3)	34,8% (31,1-38,7)	-	-1,8% (-6,2-2,8)
B2	GMT (95% CI)	177,2 (167,6-187,5)	164,0 (151,4-177,7)	0,9 (0,9-1,0)	-
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β (95% CI)	39,8% (37,0-42,5)	35,4% (31,7-39,2)	-	-4,4% (-8,9-0,2)

Συντμήσεις: GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Το εμβόλιο σύγκρισης για τις συγκρίσεις μη κατωτερότητας για τα A/H1N1, A/H3N2 και B1 είναι το TIV1c, για το B2 είναι το TIV2c.

^β Ποσοστό ορομετατροπής = το ποσοστό των συμμετεχόντων είτε με τίτλο HI < 1:10 προ του εμβολιασμού και τίτλο HI ≥ 1:40 μετά τον εμβολιασμό, είτε με τίτλο HI ≥ 1:10 προ του εμβολιασμού και τουλάχιστον τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο αντισωμάτων HI μετά τον εμβολιασμό.

Έντονη γραφή = Ικανοποιήθηκε το κριτήριο μη κατωτερότητας.

Κλινική αποτελεσματικότητα του βασιζόμενου σε κύτταρα τριδύναμου εμβολίου γρίπης (TIVc) έναντι της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης σε ενήλικες

Η εμπειρία με το TIVc σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα είναι συναφής για το Flucelvax Tetra διότι αμφοτέρως τα εμβόλια παρασκευάζονται με χρήση της ίδιας διαδικασίας και έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενες συνθέσεις.

Διενεργήθηκε μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, τυφλή ως προς τους αξιολογητές, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (V58P13) για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του TIVc κατά την περίοδο γρίπης 2007-2008 σε ενήλικες ηλικίας 18 έως κάτω των 50 ετών. Εγγράφηκαν συνολικά 11.404 συμμετέχοντες για να λάβουν TIVc (N = 3.828), Agrippal (N = 3.676) ή εικονικό φάρμακο (N = 3.900) σε αναλογία 1:1:1.

Η αποτελεσματικότητα του TIVc ορίστηκε ως η πρόληψη νόσου συμπτωματικής, επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης προκαλούμενης από ιούς αντιγονικά ταυτόσημους με αυτούς στο εμβόλιο συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Τα περιστατικά γρίπης ταυτοποιήθηκαν μέσω ενεργού και παθητικής παρατήρησης της γριπώδους συνδρομής (ILI). Η ILI προσδιορίστηκε σύμφωνα με τον ορισμό περιστατικού από τα Κέντρα ελέγχου και πρόληψης νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), δηλ. πυρετός (θερμοκρασία με μέτρηση στο στόμα ≥100,0°F / 38°C) και βήχας ή πόνος του φάρυγγα. Μετά από ένα επεισόδιο γριπώδους συνδρομής, συλλέγονταν δείγματα από ρινικά και φαρυγγικά επιχρίσματα

για ανάλυση. Υπολογίστηκαν η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι των ταυτόσημων με το εμβόλιο ιικών στελεχών γρίπης, έναντι όλων των ιικών στελεχών γρίπης και έναντι μεμονωμένων υποτύπων του ιού της γρίπης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Συγκριτική αποτελεσματικότητα του TIVc έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά της επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης ανά υποτύπο ιού της γρίπης (V58P13)

		TIVc (N=3776)		Εικονικό φάρμακο (N=3843)		Αποτελεσματικότητα εμβολίου*	
		Ποσοστό προσβολής (%)	Αριθμός συμμετεχόντων με γρίπη	Ποσοστό προσβολής (%)	Αριθμός συμμετεχόντων με γρίπη	%	Κατώτερο όριο μονόπλευρου 97,5% CI
Αντιγονικά ταυτόσημα στελέχη							
Συνολικά		0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
Μεμονωμένα στελέχη	A/H3N2**	0,05	2	0	0	--	--
	A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
	B**	0	0	0,03	1	--	--
Όλα τα στελέχη επιβεβαιωμένης με καλλιέργεια γρίπης							
Συνολικά		1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
Μεμονωμένα στελέχη	A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
	A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
	B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

* Ταυτόχρονα μονόπλευρα διαστήματα εμπιστοσύνης 97,5% για την αποτελεσματικότητα κάθε εμβολίου γρίπης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με βάση τα διορθωμένα κατά Sidak διαστήματα εμπιστοσύνης βαθμολογίας για τους δύο σχετικούς κινδύνους.

Αποτελεσματικότητα εμβολίου = $(1 - \text{Σχετικός κίνδυνος}) \times 100\%$.

** Υπήρχαν υπερβολικά λίγες περιπτώσεις γρίπης λόγω των ταυτόσημων με το εμβόλιο ιικών στελεχών γρίπης A/H3N2 ή B για να αξιολογηθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανοσογονικότητα του Flucelvax Tetra σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 4 έως κάτω των 18 ετών

Η ανοσογονικότητα του Flucelvax Tetra σε παιδιά ηλικίας 4 έως κάτω των 18 ετών αξιολογήθηκε στο πλαίσιο μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενης μελέτης (V130_03). Σ' αυτήν τη μελέτη, οι συμμετέχοντες έλαβαν Flucelvax Tetra (N = 1.159) ή ένα από τα δύο σκευάσματα του βασιζόμενου σε κύτταρα τριδύναμου συγκριτικού εμβολίου γρίπης (TIVc) [TIV1c (N = 593) ή TIV2c (N = 580)]. Η ανοσολογική απόκριση σε κάθε ένα από τα αντιγόνα του εμβολίου αξιολογήθηκε 21 ημέρες μετά τον εμβολιασμό.

Τα καταληκτικά σημεία ανοσογονικότητας ήταν οι GMT της αντισωματικής απάντησης HI και το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχε ορομετατροπές (ποσοστό ορομετατροπής), οριζόμενες ως τίτλος HI < 1:10 προ του εμβολιασμού με τίτλο $\geq 1:40$ μετά τον εμβολιασμό ή με τίτλο HI $\geq 1:10$ προ του εμβολιασμού και τουλάχιστον τετραπλάσια αύξηση τίτλου αντισωμάτων HI στον ορό.

Το Flucelvax Tetra επέδειξε μη κατωτερότητα έναντι του TIVc σε παιδιά ηλικίας 4 έως κάτω των 18 ετών. Η μη κατωτερότητα τεκμηριώθηκε και για τα 4 στελέχη του ιού της γρίπης που συμπεριλαμβάνονται στο Flucelvax Tetra, όπως αξιολογήθηκε από τους λόγους των GMT και τις διαφορές στα ποσοστά των συμμετεχόντων που πέτυχαν ορομετατροπή στις 3 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Η αντισωματική απάντηση στα στελέχη γρίπης B που περιέχονταν στο Flucelvax Tetra ήταν ανώτερη από την αντισωματική απάντηση μετά τον εμβολιασμό με TIVc που περιείχε στέλεχος γρίπης B από την εναλλακτική κυτταρική σειρά. Δεν υπήρξαν στοιχεία ότι η προσθήκη του δεύτερου

στελέχους γρίπης Β οδήγησε σε ανοσολογική παρεμβολή σε άλλα στελέχη που περιλαμβάνονταν στο εμβόλιο.

Τα δεδομένα ανοσογονικότητας σε ασθενείς ηλικίας 4 έως κάτω των 18 ετών συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: GMT και ποσοστά ορομετατροπής (με 95% CI) σε συμμετέχοντες ηλικίας 4 έως < 18 ετών, 3 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με Flucelvac Tetra ή TIV1c/TIV2c – Σύνολο κατά το πρωτόκολλο (V130_03)

		Flucelvac Tetra	TIV1c/TIV2c ^a
A/H1N1		N = 1014	N = 510
	GMT (95% CI)	1090 (1027-1157)	1125 (1034-1224)
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β	72% (69-75)	75% (70-78)
A/H3N2		N = 1013	N = 510
	GMT (95% CI)	738 (703-774)	776 (725-831)
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β	47% (44-50)	51% (46-55)
B1		N = 1013	N = 510
	GMT (95% CI)	155 (146-165)	154 (141-168)
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β	66% (63-69)	66% (62-70)
B2		N = 1009	N = 501
	GMT (95% CI)	185 (171-200)	185 (166-207)
	Ποσοστό ορομετατροπής ^β	73% (70-76)	71% (67-75)

^a Για τα στελέχη της γρίπης H1N1, H3N2 και B1, παρουσιάζονται δεδομένα για το TIV1c, ενώ για το στέλεχος της γρίπης B2, παρουσιάζονται δεδομένα για το TIV2c.

^β Ποσοστό ορομετατροπής = το ποσοστό των συμμετεχόντων είτε με τίτλο HI < 1:10 προ του εμβολιασμού και τίτλο HI ≥ 1:40 μετά τον εμβολιασμό, είτε με τίτλο HI ≥ 1:10 προ του εμβολιασμού και τουλάχιστον τετραπλάσια αύξηση στον τίτλο αντισωμάτων HI μετά τον εμβολιασμό.

Έντονη γραφή - Ικανοποιήθηκαν τα κριτήρια ανοσογονικότητας της CHMP. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με ορομετατροπή ή σημαντική αύξηση στον τίτλο αντισωμάτων HI είναι > 40%, ενώ το ποσοστό των συμμετεχόντων που επιτυγχάνουν τίτλο HI ≥ 1:40 είναι > 70%.

Κλινική αποτελεσματικότητα του Flucelvac Tetra στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών

Η απόλυτη αποτελεσματικότητα του Flucelvac Tetra αξιολογήθηκε σε παιδιά ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών στη Μελέτη V130_12. Ήταν μια πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με μη αντιγριπικό συγκριτικό εμβόλιο μελέτη αποτελεσματικότητας που διενεργήθηκε σε 8 χώρες κατά τη διάρκεια 3 περιόδων γρίπης, στην οποία 4.514 συμμετέχοντες εγγράφηκαν για τη λήψη 0,5 ml του Flucelvac Tetra ή ενός μη αντιγριπικού συγκριτικού εμβολίου σε αναλογία 1:1. Με βάση το ιστορικό εμβολιασμού κατά της γρίπης, οι συμμετέχοντες έλαβαν μία ή δύο δόσεις (με διαφορά 28 ημερών μεταξύ τους) του εμβολίου της μελέτης.

Η αποτελεσματικότητα του Flucelvac Tetra αξιολογήθηκε από την πρόληψη επιβεβαιωμένης γρίπης προκαλούμενης από οποιοδήποτε στέλεχος του ιού της γρίπης τύπου Α ή Β. Τα περιστατικά γρίπης ταυτοποιήθηκαν μέσω ενεργού παρατήρησης της γριπώδους συνδρομής (ILI) και επιβεβαιώθηκαν με ιική καλλιέργεια ή/και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (RT-PCR). Ως επεισόδιο ILI ορίζονταν η θερμοκρασία σώματος ≥ 37,8°C σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα από τα εξής: βήχα, πονόλαιμο, ρινική συμφόρηση ή ρινόρροια. Υπολογίστηκε η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αριθμός συμμετεχόντων με πρώτη εμφάνιση γρίπης επιβεβαιωμένη με RT-PCR ή καλλιέργεια και απόλυτη αποτελεσματικότητα εμβολίου (95% CI), σε συμμετέχοντες ηλικίας 2 έως κάτω των 18 ετών – Αποτελεσματικότητα FAS¹ (Μελέτη V130_12)

	Αριθμός συμμετεχόντων σύμφωνα με το πρωτόκολλο ¹	Αριθμός περιπτώσεων γρίπης	Ποσοστό προσβολής (%)	Αποτελεσματικότητα εμβολίου (VE)	
				%	95% CI της VE
Γρίπη επιβεβαιωμένη με RT-PCR ή καλλιέργεια					
Flucelvax Tetra	2257	175	7,8	54,63	45,67; 62,12
Μη αντιγριπικό συγκριτικό εμβόλιο	2252	364	16,2	-	-
Γρίπη επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια					
Flucelvax Tetra	2257	115	5,1	60,81	51,30; 68,46
Μη αντιγριπικό συγκριτικό εμβόλιο	2252	279	12,4	-	-
Γρίπη επιβεβαιωμένη με καλλιέργεια αντιγονικά ταυτόσημων στελεχών					
Flucelvax Tetra	2257	90	4,0	63,64	53,64; 71,48
Μη αντιγριπικό συγκριτικό εμβόλιο	2252	236	10,5	-	-

¹Αριθμός συμμετεχόντων στο Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS)–Αποτελεσματικότητα, το οποίο περιελάμβανε όλους τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν, έλαβαν εμβολιασμό στο πλαίσιο της μελέτης και παρείχαν δεδομένα αποτελεσματικότητας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν εφαρμόζεται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Χλωριούχο κάλιο
Χλωριούχο μαγνήσιο εξαϋδρικό
Διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο
Φωσφορικό κάλιο δισόξινο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

12 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml εναιώρημα σε προγεμισμένες σύριγγες (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουτυλίου), με ή χωρίς βελόνα.

Συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας, με ή χωρίς βελόνα.

Συσκευασία 10 προγεμισμένων συρίγγων, με ή χωρίς βελόνες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανακινήστε πριν από τη χρήση. Μετά την ανακίνηση, η φυσιολογική εμφάνιση του εμβολίου είναι διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον εναιώρημα.

Το εμβόλιο θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί ξένη σωματιδιακή ύλη ή/και μεταβολή της φυσικής εμφάνισης, μη χορηγήσετε το εμβόλιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Seqirus Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 28

1105BJ Amsterdam

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1326/001

EU/1/18/1326/002

EU/1/18/1326/003

EU/1/18/1326/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Δεκεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.emea.europa.eu/>.