

# SKYCellflu inj.

Influenza vaccine, surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures

Intramuscular inj.

## [Composition] Each 0.5mL vial contains

### Active ingredients:

Purified inactivated influenza virus surface antigen [A/Michigan/45/2015, NYMC X-275 (H1N1)] (In-house) .....	15µg
Purified inactivated influenza virus surface antigen [A/Singapore/IN/11/16-0019/2016, I/R-186 (H3N2)] (In-house) .....	15µg
Purified inactivated influenza virus surface antigen [B/Maryland/15/2016] (In-house) .....	15µg
<b>Excipients:</b> Magnesium chloride hexahydrate, Calcium chloride dihydrate, Sodium chloride, Potassium chloride, Potassium dihydrogen phosphate, Disodium phosphate dihydrate.	
<b>Solvent:</b> Water for injection (EP) .....	q.s.

### [Appearance]

Clear or slightly opalescent liquid contained within colorless and transparent vial.

### [Indications]

Active immunization for the prevention of influenza caused by influenza type A viruses and type B virus in children, adolescents and adults aged 6 months and older.

### [Description]

SKYCellflu inj., an inactivated influenza virus vaccine, for intramuscular use, is prepared from influenza viruses propagated in MDCK-Sky3851 cells. For virus inactivation, formaldehyde is used, and removed by purification process. There is no thimerosal used in the manufacturing process of 0.5mL single-dose presentation of SKYCellflu inj. Antibiotics are not used in the manufacture of SKYCellflu inj. SKY Cellflu inj, may contain residual amounts of formaldehyde (not more than 10 µg/dose) and polysorbate 80 (not more than 50 µg/dose).

### [Dosage and schedule]

Following dose is administered via intramuscular injection, and same dose is repeated once annually.

- 1) 6 through 35 months of age: 0.25mL as a single injection.
- 2) 3 years of age and older: 0.5mL as a single injection.

For children below 9 years of age who have not been previously vaccinated or infected, a second dose should be administered after an interval of at least 4 weeks.

### [Instruction for administration]

In case of administration to children aged 6 to 35 months by taking 0.25mL of this vaccine, the vial containing the remainder should be IMMEDIATELY discarded.

- 1) Inspect the vaccine visually for any particulate matter or change in physical appearance prior to administration.
- 2) Before administering a dose of vaccine, shake the vaccine well until colorless or opalescent solution is achieved. Do not use the vaccine in case of any abnormality are observed.
- 3) Remove the vaccine from the refrigerator and allow reaching room temperature. Shake well to achieve homogenous solution before use (storage condition is 2 C to 8 C refrigeration).
- 4) Upon long-term storage, vaccine may show slight aggregation. This does not indicate abnormal quality, and is easily resuspended by shaking the vaccine.
- 5) Do not administer SKYCellflu inj, via intravenous injection.
- 6) Lateral upper arm is the typical administration site, and should be disinfected with ethanol or iodine tincture before the administration. In addition, it is advised to avoid repeating vaccination at the same site.

### [Precautions for use]

#### 1. Do not administer SKYCellflu inj, to the following individuals.

If deemed necessary after a medical interview and visual inspection, examine the subject's health condition further using methods such as auscultation and percussion. Do not administer the vaccine to subjects with following conditions. As an exception, the vaccine may be administered to subjects who are at risk of possible influenza infection and determined to have no likelihood of developing serious disabilities due to the administration of the vaccine.

- 1) Hypersensitivity reaction to active ingredient and/or any other ingredient (including formalin) in SKYCellflu inj.
- 2) Febrile disease or acute infection.
- 3) History of severe hypersensitivity reaction and/or convulsive symptom to previous influenza vaccination.
- 4) History of Guillain-Barre syndrome or other neurological disorder within 6 weeks of previous influenza vaccination.
- 5) Fever.
- 6) Cardiovascular disease, renal disease, or hepatic disease in acute, exacerbation, or active phase.
- 7) Acute respiratory disease or other active infection.
- 8) History of anaphylaxis reaction to any ingredient in SKYCellflu inj.
- 9) History of suspected allergic reaction, including systemic rash, to previous vaccination.

10) Other medical conditions that are diagnosed to be inappropriate for administration of SKYCellflu inj.

#### 2. Administer SKYCellflu inj, with caution to the following individuals.

- 1) Patients with chronic cardiovascular or respiratory disease or patients with diabetes mellitus may experience significant exacerbation of existing disease upon influenza infection, and thus may receive vaccination with caution, as necessary.
- 2) As with other intramuscular injection, patients with bleeding disorder such as hemophilia and thrombocytopenia or patients on anticoagulant therapy should not receive SKYCellflu inj, unless the potential benefit outweighs the risk of administration. If the decision is made to administer SKYCellflu inj, in such persons, it should be administered with caution to avoid the risk of hematoma formation following injection.

#### 3. Adverse reactions

- 1) Local reaction: adverse reactions including injection site tenderness, pain, erythema/redness, and induration/swelling may occur; these reactions usually disappear instantly.
- 2) Systemic reaction: systemic reactions including myalgia, fatigue/malaise, headache, diarrhea, and vomiting may occur after vaccination; these reactions usually disappear within 3-4 days.
- 3) Encephalomyelitis: rarely, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is reported. Fever, headache, convulsion, motor disorder, cognitive disorder, etc. may occur generally within days to 2 weeks after vaccination. In a case of suspected ADEM, diagnosis with MRI and proper intervention should be instituted.
- 4) Very rarely, allergic reaction to anaphylaxis may occur.
- 5) Temporary disorder of systemic and/or local neural network may occur. Sensitivity to stimulus or pain may be abnormal. Vascular, cerebral, or neuronal inflammation (e.g., Guillain-Barre syndrome) resulting in paralysis, neuropathic pain, bleeding, and internal bleeding has been reported.
- 6) Safety of SKYCellflu was assessed in a study with 301 pediatric and adolescent subjects 6 months through 18 years of age, and 1,095 adult aged 19 years and older, and followings were reported for adverse reactions. 724 out of 1,396 (51.86%) subjects developed adverse reactions after vaccination. The incidence was 44.85% in pediatric and adolescent subjects 6 months through 18 years of age, 59.10% in adult subjects 19 through 59 years of age, and 31.43% in subjects ≥60 years of age.
  - ① Adverse reactions observed during the 7-day period after SKYCellflu vaccination are shown below.

		Total (N=1,396)	6 months through 18 years of age (N=301)	19 through 59 years of age (N=885)	≥60 years of age (N=210)
Local reaction	Tenderness	26.36%	7.64%	36.16%	11.90%
	Pain	29.51%	30.56%	32.43%	15.71%
	Erythema/ redness	8.31%	15.28%	6.55%	5.71%
	Induration/ swelling	3.87%	9.97%	2.37%	1.43%
	Myalgia	18.48%	9.63%	23.16%	11.43%
Systemic reaction	Fatigue/ malaise <sup>1</sup>	16.69%	5.32%	21.81%	11.43%
	Headache	10.60%	3.99%	14.24%	4.76%
	Diarrhea	2.22%	-	3.28%	0.95%
	Vomiting	0.43%	-	0.56%	0.48%
	Whining/ annoyed	1.36%	6.31%	-	-
	Somnolence/ exhausted	1.22%	5.65%	-	-
	Fever	0.50%	2.33%	-	-
	Arthralgia	0.14%	0.66%	-	-

<sup>1</sup>Reported in subjects ≥5 years of age.

- ② Adverse reactions observed during the 21-day (adults) or 28-day (children and adolescents) period after SKYCellflu vaccination were reported in 42 out of 1,396 (3.01%) subjects. Adverse reactions related to nervous system and skin and subcutaneous tissue were the most frequently observed, as 10 subjects (0.72%) were reported at each category. Adverse reactions observed during the study period are shown below. (Uncommon: 0.1 to <5%, Rare: <0.1%)

Category	Frequency	
	Uncommon	Rare
<u>Respiratory system</u>	Nasopharyngitis, cough, wet cough, oropharyngeal pain	Rhinitis, nasal congestion, sneeze, peritonsillar abscess <sup>1</sup> , rhinorrhea, sinusitis
<u>Skin and subcutaneous tissue</u>	Pruritus, urticaria	Rash <sup>2</sup>

<i>Nervous system</i>	Headache, dizziness	
<i>Gastrointestinal system</i>	Dyspepsia, nausea	Salivary gland pain
<i>Hepatobiliary system</i>		Hepatic dysfunction
<i>Blood and lymphatic system</i>		Eosinophilia
<i>General disorder and administration site condition</i>	Injection site pruritus	Fatigue, pain, feeling hot, oedema

<sup>1</sup>Reported in subjects  $\geq 9$  years and  $\leq 18$  years of age. <sup>2</sup>Reported in subjects  $\geq 6$  months and  $< 3$  years of age.

③ 13 out of 1,396 subjects developed 17 serious adverse events by 21 days or 28 days after SKYCellflu vaccination (4 events of gastroenteritis, 2 events of acute cholecystitis, 2 events of asthma, 1 event of bronchitis, 1 event of hand-foot-mouth disease, 1 event of nasopharyngitis, 1 event of tonsillitis, 1 event of inguinal hernia, 1 event of left knee injury, 1 event of right gastrocnemius muscle rupture, 1 event of acute appendicitis, 1 event of lymphadenitis), all of which were concluded to be unrelated to SKYCellflu. 41 out of 1,396 subjects developed 51 serious adverse events by 6 months after SKYCellflu vaccination (6 events of gastroenteritis, 3 events of influenza, 3 events of bronchitis, 3 events of pneumonia, 2 events of herniated intervertebral disc, 2 events of acute cholecystitis, 2 events of pharyngotonsillitis, 2 events of asthma, 1 event of oral abscess, 1 event of appendicitis, 1 event of nasal septal deviation, 1 event of cervical stenosis, 1 event of intracranial aneurysm, 1 event of hemorrhoid, 1 event of cervical dysplasia, 1 event of endometrial polyp, 1 event of hydronephrosis, 1 event of contusion, 1 event of diffuse axonal injury, 1 event of muscle rupture, 1 event of traffic accident, 1 event of chronic hepatitis, 1 event of lymphadenitis, 1 event of postural vertigo, 1 event of uterine leiomyoma, 1 event of intervertebral disorder, 1 event of cellulitis, 1 event of hand-foot-mouth disease, 1 event of nasopharyngitis, 1 event of pharyngitis, 1 event of tonsillitis, 1 event of tonsil hypertrophy, 1 event of myocarditis, 1 event of inguinal hernia, 1 event of wound, and 1 event of epilepsy), all of which were concluded to be unrelated to SKYCellflu.

#### 7) Post Marketing Experience

<Adults 19 years and older>

- During the 4-year post marketing surveillance (PMS) in Korea, among 719 adults 19 years and older, 4.7% (34 subjects, 38 cases) adverse events were reported, of which the incidence of adverse drug reactions was 3.9% (28 subjects, 28 cases) that cannot be ruled out for the causal relationship with this vaccine; out of these, it was reported with 2.4% (17 subjects, 17 cases) of vaccination site pain, 0.4% (3 subjects, 3 cases) of vaccination site erythema, 0.3% (2 subjects, 2 cases) of myalgia and fatigue each, and 0.1% (1 subject, 1 case) of malaise, headache, pyrexia, and pain in extremity, respectively. Serious adverse event or serious adverse drug reaction was not reported.

- The incidence of unexpected adverse events was 0.6% (4 subjects, 5 cases), and it was reported with 0.4% (3 subjects, 3 cases) of upper respiratory tract infection and 0.1% (1 subject, 1 case) of insomnia and enterocolitis, respectively. Among them, the unexpected adverse drug reaction was not reported. Unexpected serious adverse event or unexpected serious adverse drug reaction was not reported.

<Children 6 months to 18 years of age>

- During the 4-year PMS in Korea, among 710 children 6 months to 18 years of age, 7.3% (52 subjects, 82 cases) adverse events were reported, of which the incidence of adverse drug reactions was 0.9% (6 subjects, 8 cases) that cannot be ruled out for the causal relationship with this vaccine; out of these, it was reported with 0.4% (3 subjects, 3 cases) of vaccination site erythema, 0.3% (2 subjects, 2 cases) of vaccination site pain, 0.1% (1 subject, 1 case) of bronchitis, upper respiratory tract inflammation, and vaccination site swelling, respectively. There was 0.1% (1 subject, 1 case) serious adverse event which was reported with 0.1% of urinary tract infection. No serious adverse drug reaction was reported.

- The incidence of unexpected adverse events was 3.2% (23 subjects, 26 cases), and it was reported with 1.0% (7 subjects, 7 cases) of upper respiratory tract inflammation, 0.7% (5 subjects, 5 cases) of rhinitis allergic, 0.6% (4 subjects, 4 cases) of enteritis, 0.3% (2 subjects, 2 cases) of upper respiratory tract infection, and 0.1% (1 subject, 1 case) of conjunctivitis, otitis media acute, hordeolum, molluscum contagiosum, constipation, urinary tract infection, gastritis, and dermatitis contact, respectively. Among them, the incidence of unexpected adverse drug reaction which cannot be ruled out for the causal relationship with this vaccine was 0.1% (1 subject, 1 case), and it was reported with 0.1% of upper respiratory tract inflammation (1 subject, 1 case). There was 0.1% (1 subject, 1 case) serious and unexpected adverse event, and it was reported with 0.1% (1 subject, 1 case) of the urinary tract infection. Among them, no unexpected serious drug reaction was not reported.

#### 4. General precautions

- 1) Instruction should be provided to the vaccine recipient or caregiver to have a rest on the day of vaccination and next day, to maintain the injection site clean, and to immediately seek medical attention if symptoms such as fever and convulsion develop after vaccination.
- 2) Antibody response may be insufficient in patients with inherited or iatrogenic immunodeficiency.

- 3) Influenza vaccine should be administered before influenza outbreaks. Vaccination may be delayed depending on epidemiological situation.
- 4) Influenza vaccine should be administered annually using new vaccine composed with strains recommended each year.
- 5) SKYCellflu inj. can prevent disease caused by influenza virus only, and does not prevent infection caused by other sources which show similar symptoms as influenza.
- 6) As with other injectable vaccine preparations, appropriate emergency intervention should be prepared for potential anaphylaxis response after administration of the vaccine.
- 7) Syncope may occur after or even before vaccination as a psychological reaction to injection needle. Appropriate measures should be taken to prevent injury from syncope.

#### 5. Interaction

- 1) Concurrent immunosuppressive therapy or immunodeficiency may affect immunological response to the vaccine.
- 2) Co-administration of SKYCellflu inj. with other vaccine has not been studied. If concomitant vaccination cannot be avoided, injections should be administered on different sites, and the patients should be informed of possible increases in the severity of the adverse effects due to the co-administration
- 3) False positive response has been reported from the serum test after influenza vaccination which measures antibody against HIV1, HCV, and particularly HTLV1 using ELISA assay (false positivity confirmed with Western Blot technique). Such temporary false positive result is attributed to IgM reaction from vaccination.
- 4) Immunosuppressive therapy (radiotherapy, anti-metabolic agent, alkylating agent, cytotoxic agent, and supraphysiological doses of corticosteroid) may reduce the immunological response to influenza vaccine.

#### 6. Use in pregnant women and nursing mothers

- 1) Safety of SKYCellflu inj. has not been evaluated in pregnant women. Direct and/or indirect adverse effect related to reproduction and developmental toxicity was not observed in animal studies. SKYCellflu inj. should be administered to pregnant women or women of child-bearing potential only if clearly needed.
- 2) Safety of SKYCellflu inj. has not been evaluated in breastfeeding women. Since it is not known whether SKYCellflu inj. is excreted in breast milk, caution should be exercised when SKYCellflu inj. is administered to a nursing mother.

#### 7. Precautions for storage and handling

- 1) Store SKYCellflu inj. refrigerated at 2~8°C away from light.
- 2) Do not use the vaccine if the contents have been frozen, because it may cause changes in product quality.

#### 8. Others

Unit and name of the virus strains recommended annually and used for this vaccine production are specified in [Composition] of this package insert.

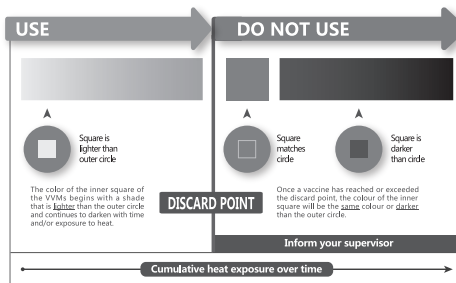
#### [Storage]

Keep refrigerated at 2~8°C in a hermetic container away from light. Do NOT freeze.

[Expiration date] As marked separately on the primary container.

[Packaging units] 0.5mL/vial $\times$ 10

The Vaccine Vial Monitors (VVM) are on the label of SKYCellflu inj. attached to the vial body. The color dot which appears on the label of the vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.



The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its color will change progressively. As long as the color of this square is lighter than the color of the circle, then the vaccine can be used. As soon as the color of the central square is the same color as the circle or of a darker color than the circle, then the vial should be discarded.

Manufacturer

**SK bioscience co., ltd.**

150, Saneopdanji-gil, Pungsan-eup, Andong-si, Gyeongsangbuk-do, 36618, Rep. of Korea

Ver. 003 (2021.05.25)

# SKY Cellflu inj.

Vacuna anti influenza, antígeno de superficie, inactivado, preparada en cultivos celulares

Inyección intramuscular

## [Composición] 0,5 ml contiene:

### Ingredientes activos:

Antígeno de superficie del virus de la influenza inactivado purificado [A/Michigan/45/2015, NYMC X-275(H1N1)] (De fabricación propia)	15 µg
Antígeno de superficie del virus de la influenza inactivado purificado [A/Singapur/INFMH-16-0019/2016, IVR-186 (H3N2)] (De fabricación propia)	15 µg
Antígeno de superficie del virus de la influenza inactivado purificado [B/Maryland/15/2016] (De fabricación propia)	15 µg

**Excipientes:** Cloruro de magnesio hexahidratado, Cloruro de calcio dihidratado, Cloruro de sodio, Cloruro de potasio, Fosfato dihidrogenado de potasio, Fosfato de disodio dihidratado.

**Disolvente:** Agua para inyectables (EP) q.s.

### [Aspecto]

Líquido transparente o ligeramente opalescente contenido en un vial incoloro y transparente.

### [Indicaciones]

Imunización activa para la prevención de la gripe causada por el virus de la influenza tipo A y tipo B en niños, adolescentes y adultos, de 6 meses en adelante.

### [Descripción]

SKYCellflu inj., una vacuna contra el virus de la influenza inactivada para uso intramuscular, se prepara a partir de virus de la influenza propagados en células MDCK-Sky3851. Para la inactivación del virus se utiliza formaldehído y se extrae mediante un proceso de purificación. No se utiliza timerosal en el proceso de fabricación de la presentación de dosis única de 0,5 ml de SKYCellflu inj. No se usan antibióticos en la fabricación de SKYCellflu inj. Puede contener cantidades residuales de formaldehído (no más de 10 µg/dosis) y polisorbato 80 (no más de 50 µg/dosis).

### [Posología y calendario de vacunación]

Se administra una inyección intramuscular de la dosis que se indica a continuación y se repite la misma dosis una vez por año.

1) 6 a 35 meses: una inyección única de 0,25 ml.

2) 3 años y más: una inyección única de 0,5 ml.

Se recomienda vacunar a los niños menores de 9 años que no hayan sido vacunados o infectados con una segunda dosis en un intervalo de al menos 4 semanas.

### [Instrucciones para la administración]

En el caso de niños de 6 a 35 meses, se debe administrar una dosis de 0,25 ml de esta vacuna y desechar INMEDIATAMENTE el vial que contiene el excedente.

1) Antes de la administración, inspeccione la vacuna para detectar cualquier material particulado o cambios en la apariencia física.

2) Antes de administrar una dosis de la vacuna, agite bien la vacuna hasta lograr que la solución sea incolora u opalescente. No use la vacuna si observa alguna anomalía.

3) Extraiga la vacuna del refrigerador y espere hasta que esté a temperatura ambiente. Agítela bien para obtener una solución homogénea antes de usarla (las condiciones de almacenamiento implican una refrigeración de 2 °C a 8 °C).

4) Si se almacena por mucho tiempo, puede que se produzca una leve acumulación. Esto no es indicativo de una calidad anormal y se puede resuspender fácilmente al agitar la vacuna.

5) No administre SKYCellflu inj. por vía intravenosa.

6) El lateral de la parte superior del brazo es el sitio de administración más frecuente y se debe desinfectar con etanol o tintura de yodo antes de la administración. Además, se recomienda evitar repetir la vacunación en el mismo lugar.

### [Precauciones de uso]

#### 1. No administre SKYCellflu inj. a las personas que se indican a continuación.

Si se considera necesario, después de una entrevista médica y de observarlo, examine la salud del sujeto mediante métodos como la auscultación y la percusión. No administre la vacuna a sujetos con las afecciones citadas a continuación. Por excepción, se puede administrar la vacuna a sujetos que están en riesgo de una posible infección por gripe y que se determinó que no es probable que desarrollen discapacidades graves a causa de la administración de la vacuna.

1) Reacción de hipersensibilidad a un ingrediente activo y/o a cualquier otro ingrediente (incluyendo el formol) de SKYCellflu inj.

2) Enfermedad febril o infección aguda.

3) Antecedentes de reacción de hipersensibilidad severa y/o síntoma de convulsiones a una vacuna contra la gripe anterior.

4) Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré u otro trastorno neurológico dentro de las 6 semanas desde la vacunación contra la gripe anterior.

5) Fiebre.

6) Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o enfermedad hepática en etapa aguda, de exacerbación o activa.

7) Enfermedad respiratoria aguda u otra infección activa.

8) Antecedentes de reacciones anafilácticas a cualquier ingrediente de SKYCellflu inj.

9) Antecedente de reacciones alérgicas sospechadas, incluyendo sarpullidos sistémicos, a vacunaciones anteriores.

10) Otras afecciones médicas que se diagnostican que son inapropiadas para la administración de SKYCellflu inj.

## 2. Administre SKYCellflu inj. con precaución a las personas que se detallan a continuación.

1) Pacientes con enfermedades crónicas cardiovasculares o respiratorias o pacientes con diabetes mellitus pueden experimentar una exacerbación significativa de enfermedades existentes a partir de la infección de influenza y por lo tanto deben recibir la vacunación con precauciones, como sea necesario.

2) Como ocurre con otras inyecciones intramusculares, los pacientes con trastornos de sangrado como la hemofilia o trombocitopenia o pacientes en tratamiento con anticoagulantes no deben recibir SKYCellflu inj. a menos que el beneficio potencial supere el riesgo de administración. Si se toma la decisión de administrar SKYCellflu inj. a estas personas, se debe administrar con la precaución de evitar el riesgo de formación de un hematoma luego de la inyección.

## 3. Reacciones adversas

1) Reacción local: pueden ocurrir reacciones adversas incluyendo sensibilidad, dolor, eritema/enrojecimiento e induración/hinchazón en el lugar de la inyección; estas reacciones suelen desaparecer instantáneamente.

2) Reacción sistémica: pueden ocurrir reacciones sistémicas incluyendo mialgia, fatiga/malestar general, cefalea, diarrea y vómitos luego de la vacunación; estas reacciones suelen desaparecer dentro de 3-4 días.

3) Encefalomielitis: rara vez puede producirse encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). Puede producirse fiebre, cefalea, convulsiones, trastornos motores, trastornos cognitivos, etc., normalmente entre un par de días y 2 semanas posteriores a la vacunación. En caso de que se sospeche EMAD, se debe realizar un diagnóstico con Resonancia Magnética y una intervención adecuada.

4) Muy rara vez puede producirse una reacción alérgica a anafilaxis.

5) Pueden producirse trastornos temporales de las redes sistémicas y/o neuronales locales. Puede ser anormal la sensibilidad al estímulo o el dolor. Se han reportado inflamación vascular, cerebral o neuronal (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré) que causaron parálisis, dolor neuropático, sangrado y sangrado interno.

6) Se evaluó la inocuidad de SKYCellflu en un estudio en el que participaron 301 sujetos pediátricos y adolescentes entre 6 meses y 18 años, y 1.095 adultos desde 19 años, y los registros de reacciones adversas son los siguientes. 724 de 1.396 (51,86%) sujetos desarrollaron reacciones adversas luego de la vacunación. La incidencia fue del 44,85 % en sujetos pediátricos y adolescentes entre 6 meses y 18 años, 59,10 % en sujetos adultos de 19 a 59 años, y 31,43 % en sujetos de ≥60 años.

① Las reacciones adversas observadas en un periodo de 7 días luego de la vacunación con SKYCellflu se registran a continuación.

		Total (N=1.396)	6 meses a 18 años (N=301)	19 a 59 años (N=885)	≥60 años (N=210)
Reacción local	Sensibilidad	26,36%	7,64%	36,16%	11,90%
	Dolor	29,51%	30,56%	32,43%	15,71%
	Eritema/ enrojecimiento	8,31%	15,28%	6,55%	5,71%
	Induración/ hinchazón	3,87%	9,97%	2,37%	1,43%
	Mialgia	18,48%	9,63%	23,16%	11,43%
	Fatiga/malestar general <sup>1</sup>	16,69%	5,32%	21,81%	11,43%
Reacción sistémica	Cefalea	10,60%	3,99%	14,24%	4,76%
	Diarrea	2,22%	-	3,28%	0,95%
	Vómitos	0,43%	-	0,56%	0,48%
	Gemidos/ molestias	1,36%	6,31%	-	-
	Somnolencia/ agotamiento	1,22%	5,65%	-	-
	Fiebre	0,50%	2,33%	-	-
	Artralgia	0,14%	0,66%	-	-

<sup>1</sup> Se registró en sujetos de ≥5 años.

② Las reacciones adversas observadas en un periodo de 21 días (adultos) o 28 días (niños y adolescentes) luego de la vacunación con SKYCellflu se registraron en 42 de 1.396 (3,01%) sujetos. Se observaron con mayor frecuencia las reacciones adversas relacionadas al sistema nervioso y a la piel y tejido subcutáneo, ya que se registraron 10 sujetos (0,72 %) para cada categoría. Las reacciones adversas observadas durante el periodo del estudio se registran a continuación.  
(Poco común: 0,1 a <5 %, Raro: <0,1 %)

Categoría	Frecuencia	
	Poco común	Raro
<i>Sistema respiratorio</i>	Rinofaringitis, tos, tos húmeda, dolor bucofaringeo	Rinitis, congestión nasal, estornudos, absceso periamigdalino <sup>1</sup> , rinitis, sinusitis
<i>Piel y tejido subcutáneo</i>	Prurito, urticaria	Sarpullido <sup>2</sup>

<i>Sistema nervioso</i>	Cefaleas, mareos	
<i>Sistema gastrointestinal</i>	Dispepsia, náuseas	Dolor en las glándulas salivales
<i>Sistema hepatobiliar</i>		Disfunción hepática
<i>Sangre y sistema linfático</i>		Eosinofilia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Prurito en el lugar de la inyección	Fatiga, dolor, sensación de ardor, edema

<sup>1</sup>Se registró en sujetos de ≥9 años y ≤18 años. <sup>2</sup>Se registró en sujetos de ≥6 meses y <3 años.

③ 13 de 1.396 sujetos desarrollaron 17 eventos adversos serios a los 21 días o 28 días luego de la vacunación con SKYCellflu (4 eventos de gastroenteritis, 2 eventos de colesticis aguda, 2 eventos de asma, 1 evento de bronquitis, 1 evento de exantema vírico de manos, pies y boca, 1 evento de rinoфарингитis, 1 evento de amigdalitis, 1 evento de hernia inguinal, 1 evento de lesión en la rodilla izquierda, 1 evento de ruptura del músculo gastrocnemio derecho, 1 evento de apendicitis aguda, 1 evento de linfadenitis), se concluyó que todos ellos no están relacionados con SKYCellflu.

41 de 1.396 sujetos desarrollaron 51 eventos adversos serios pasados 6 meses de la vacunación con SKYCellflu (6 eventos de gastroenteritis, 3 eventos de influenza, 3 eventos de bronquitis, 3 eventos de neumonía, 2 eventos de hernia del disco intervertebral, 2 eventos de colesticis aguda, 2 eventos de faringoamigdalitis, 2 eventos de asma, 1 evento de absceso oral, 1 evento de apendicitis, 1 evento de desviación del septo nasal, 1 evento de estenosis cervical, 1 evento de aneurisma intracraneal, 1 evento de hemorragias, 1 evento de displasia cervical, 1 evento de pólipos endometriales, 1 evento de hidronefrosis, 1 evento de contusión, 1 evento de lesión axonal difusa, 1 evento de ruptura muscular, 1 evento de accidente de tránsito, 1 evento de hepatitis crónica, 1 evento de linfadenitis, 1 evento de vértigo postural, 1 evento de leiomioma uterino, 1 evento de trastorno intervertebral, 1 evento de celulitis, 1 evento de exantema vírico de manos, pies y boca, 1 evento de rinoфарингитis, 1 evento de faringitis, 1 evento de amigdalitis, 1 evento de hipertrofia de las amígdalas, 1 evento de miocarditis, 1 evento de hernia inguinal, 1 evento de herida y 1 evento de epilepsia), se concluyó que todos ellos no están relacionados con SKYCellflu.

7) Experiencia posterior a la comercialización

<Adultos de 19 años o más>

- Durante la farmacovigilancia (post marketing surveillance, PMS) de 4 años de duración que se llevó a cabo en Corea en 719 adultos de 19 años o más, se informaron eventos adversos en un 4,7% (34 sujetos, 38 casos), entre los cuales la incidencia de reacciones adversas al medicamento fue de un 3,9% (28 sujetos, 28 casos) y su relación causal con esta vacuna no se puede descartar; entre estos casos, se informó dolor en el lugar de vacunación en un 2,4% (17 sujetos, 17 casos), eritema en el lugar de vacunación en un 0,4% (3 sujetos, 3 casos), mialgia y fatiga en un 0,3% cada una (2 sujetos, 2 casos), y malestar general, cefalea, fiebre y dolor en las extremidades en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), respectivamente. No se informó ningún evento adverso grave ni reacción adversa grave al medicamento. - La incidencia de eventos adversos inesperados fue de un 0,6% (4 sujetos, 5 casos) y se informó junto con infección de las vías respiratorias altas en un 0,4% (3 sujetos, 3 casos) y con insomnio y enterocolitis en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), respectivamente. No se informaron reacciones adversas inesperadas al medicamento entre estos casos. No se informaron eventos adversos graves inesperados ni reacciones adversas graves inesperadas al medicamento.

<Niños de 6 meses a 18 años>

- Durante la PMS de 4 años de duración que se llevó a cabo en Corea en 710 niños de entre 6 meses y 18 años de edad, se informaron eventos adversos en un 7,3% (52 sujetos, 82 casos), entre los cuales la incidencia de reacciones adversas al medicamento fue de un 0,9% (6 sujetos, 8 casos) y su relación causal con esta vacuna no se puede descartar; entre estos casos, se informó eritema en el lugar de vacunación en un 0,4% (3 sujetos, 3 casos), dolor en el lugar de vacunación en un 0,3% (2 sujetos, 2 casos), además de bronquitis, inflamación de las vías respiratorias altas e hinchazón en el lugar de vacunación en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), respectivamente. Un 0,1% (1 sujeto, 1 caso) presentó un evento adverso grave, el cual se informó junto con infección urinaria en un 0,1%. No se informó ninguna reacción adversa grave al medicamento.

- La incidencia de eventos adversos inesperados fue de un 3,2% (23 sujetos, 26 casos), y se informó junto con inflamación de las vías respiratorias altas en un 1,0% (7 sujetos, 7 casos), rinitis alérgica en un 0,7% (5 sujetos, 5 casos), enteritis en un 0,6% (4 sujetos, 4 casos), infección de las vías respiratorias altas en un 0,3% (2 sujetos, 2 casos), y conjuntivitis, otitis media aguda, orzuelo, molusco contagioso, estreñimiento, infección urinaria, gastritis y dermatitis de contacto en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), respectivamente. Entre estos casos, la incidencia de reacciones adversas inesperadas al medicamento, cuya relación causal con esta vacuna no se puede descartar, fue de un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), y se informó junto con inflamación de las vías respiratorias altas en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso). Se presentó un evento adverso grave e inesperado en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso), y se informó junto con infección urinaria en un 0,1% (1 sujeto, 1 caso). Entre estos casos, no se informaron reacciones graves e inesperadas al medicamento.

#### 4. Precauciones generales

1) Se deberá proporcionar instrucciones al receptor de la vacuna o al cuidador de que el paciente descanse el día de la vacunación y el día siguiente, para mantener limpio el lugar de la inyección, y de obtener asistencia médica inmediata si se desarrollan síntomas como fiebre y convulsiones luego de la vacunación.

- 2) La respuesta de los anticuerpos puede ser insuficiente en pacientes con inmunodeficiencia heredada o iatrogénica.
- 3) La vacuna antigripal se debe administrar antes de los brotes de la gripe. Se puede retrasar la vacunación dependiendo de la situación epidemiológica.
- 4) La vacuna antigripal se debe administrar todos los años usando una nueva vacuna compuesta de las cepas recomendadas para cada año.
- 5) SKYCellflu inj. puede prevenir solo las enfermedades causadas por el virus de la influenza, no previene infecciones causadas por otras fuentes que tienen síntomas similares a la influenza.
- 6) De igual manera que con otras preparaciones de vacunas inyectables, se debe preparar una intervención de emergencia adecuada frente a posibles respuestas anafilácticas luego de la administración de la vacuna.
- 7) Puede ocurrir un síncope luego o incluso antes de la vacunación a modo de reacción psicológica a la aguja de la inyección. Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir una herida causada por un síncope.

#### 5. Interacción

- 1) El tratamiento por inmunosupresión o la inmunodeficiencia concurrentes pueden afectar la respuesta inmunológica a la vacuna.
- 2) No se ha estudiado la administración en conjunto de SKYCellflu inj. con otras vacunas. Si no se puede evitar la vacunación concomitante, se debe administrar las inyecciones en lugares distintos y se debe informar a los pacientes de posibles aumentos en la gravedad de los efectos adversos debido a la administración en conjunto.
- 3) Se han registrado falsos positivos en las respuestas del test de suero, luego de la vacunación antigripal, que mide los anticuerpos frente al VIH1, VHC y particularmente el HTLV1, por sus siglas en inglés, usando el análisis ELISA (positividad falsa confirmada mediante la técnica Western Blot). Estos resultados temporales falsos positivos se atribuyen a la reacción IgM a la vacunación.
- 4) El tratamiento con inmunosupresión (radioterapia, agente anti metabólico, agente alquilante, agente citotóxico y dosis suprafisiológicas de corticoesteroides) puede reducir la respuesta inmunológica a la vacuna antigripal.

#### 6. Uso en mujeres embarazadas y lactantes

- 1) No se ha evaluado la inocuidad de SKYCellflu inj. en mujeres embarazadas. No se observaron efectos adversos directos y/o indirectos relacionados a la reproducción y la toxicidad en el desarrollo en estudios con animales. Solo se debe administrar SKYCellflu inj. a mujeres embarazadas o mujeres con potencial de embarazo si es claramente necesario.
- 2) No se ha evaluado la inocuidad de SKYCellflu inj. en mujeres lactantes. Dado que no se conoce si SKYCellflu inj. se excreta en la leche materna, se debe proceder con precaución al administrar SKYCellflu inj. a una madre lactante.

#### 7. Precauciones de almacenamiento y manipulación

- 1) Almacene SKYCellflu inj. refrigerada entre 2 °C y 8 °C sin exponer a la luz.
- 2) No use la vacuna si se congeló el contenido porque puede causar cambios en la calidad del producto.

#### 8. Otros

La unidad y el nombre de las cepas del virus recomendadas anualmente y usadas en la producción de esta vacuna se especifican en la sección 【Composición】 de este prospecto.

#### 【Almacenamiento】

Mantener refrigerada entre 2 °C y 8 °C en un contenedor hermético no expuesto a la luz. NO congelar.

【Fecha de vencimiento】 De acuerdo a lo indicado por separado en el contenedor principal.

【Unidades de embalaje】 0,5mLxVialx10

Los Monitores del Vial de la Vacuna (VVM, en inglés) están en la etiqueta de la SKYCellflu inj. junto con el cuerpo del vial. El punto de color que aparece en la etiqueta del vial es un VVM. Este punto es sensible al tiempo y temperatura e indica el calor acumulativo al que ha estado expuesto el vial. Advierta al usuario final cuando la exposición al calor probablemente degradó la vacuna más allá de los niveles aceptables.



Interpretar el VVM es sencillo. Concéntrese en el cuadrado central. El color cambiará de manera progresiva. Siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el color del círculo, se puede usar la vacuna. Apenas el color del cuadrado central sea igual al color del círculo o más oscuro que el del círculo, se debe descartar el vial.



# SKYCellflu inj.

Vacina contra a gripe, antígeno de superfície, inativada, preparada em culturas celulares

Injeção intramuscular

## [Composição] 0,5 mL contém:

### Ingredientes ativos:

Antígeno de superfície do vírus da gripe purificado e inativado [A/Michigar/45/2015, NYMC X-275 (H1N1)] (Interno) ..... 15 µg  
 Antígeno de superfície do vírus da gripe purificado e inativado [A/Cingapura/11FIMH-16-0019/2016, IVR-186 (H3N2)] (Interno) ..... 15 µg  
 Antígeno de superfície do vírus da gripe purificado e inativado [B/Maryland/15/2016] (Interno) ..... 15 µg  
**Excipientes:** Cloreto de magnésio hexa-hidratado, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Cloreto de potássio, Dihidrogenofosfato de potássio, Fosfato dissódico di-hidratado.  
**Solvente:** Água para Injeção (EP) ..... q.s.

### [Aparência]

Líquido claro ou ligeiramente opalescente contido em frasco incolor e transparente.

### [Indicações]

Imunização ativa para a prevenção da gripe causada por vírus influenza tipo A e vírus tipo B em crianças, adolescentes e adultos com 6 meses de idade ou mais.

### [Descrição]

O SKYCellflu inj., uma vacina inativada contra o vírus da gripe, para utilização intramuscular, é preparado a partir de vírus da gripe propagados em células MDCK-Sky3851. Para a inativação do vírus, é usado formaldeído e removido pelo processo de purificação. Não foi utilizado timerosal no processo de fabricação da apresentação de dose única de 0,5mL do SKYCellflu inj. Não são usados antibióticos na fabricação do SKYCellflu inj. O SKYCellflu inj. pode conter quantidades residuais de formaldeído (não mais de 10 µg/dose) e polissorbato 80 (não mais do que 50 µg/dose).

### [Dosagem e agenda de vacinação]

A dose a seguir é administrada por injeção intramuscular e a mesma dose é repetida uma vez por ano.

- 1) 6 a 35 meses de idade: 0,25 mL como injeção única.
- 2) 3 anos de idade e mais velhos: 0,5 mL como injeção única.

Para crianças com menos de 9 anos de idade que não tenham sido previamente vacinadas ou infectadas, uma segunda dose deve ser administrada após um intervalo de pelo menos 4 semanas.

### [Instruções para administração]

No caso da administração de 0,25mL desta vacina a crianças com idade entre 6 a 35 meses, o conteúdo restante do frasco deve ser **IMEDIATAMENTE** descartado.

- 1) Inspeccione a vacina visualmente para qualquer material particulado ou alteração na aparência física antes da administração.
- 2) Antes de administrar uma dose de vacina, agite bem a vacina até que seja obtida uma solução incolor ou opalescente. Não use a vacina caso seja observada qualquer anormalidade.
- 3) Retire a vacina da geladeira e deixe atingir a temperatura ambiente. Agite bem para obter uma solução homogênea antes do uso (a condição de armazenamento é de 2 °C a 8 °C de refrigeração).
- 4) Após o armazenamento a longo prazo, a vacina pode mostrar uma ligeira agregação. Isto não indica uma qualidade anormal e é facilmente ressuspenso agitando a vacina.
- 5) Não administre o SKYCellflu inj. via injeção intravenosa.
- 6) A lateral do antebraço é o local típico de administração e deve ser desinfetado com etanol ou tintura de iodo antes da administração. Além disso, é aconselhável evitar repetir a vacinação no mesmo local.

### [Precauções para uso]

#### 1. Não administre SKYCellflu inj. aos indivíduos a seguir.

Se for considerado necessário após uma entrevista médica e inspeção visual, examine o estado de saúde do paciente usando métodos como a auscultação e a percussão. Não administre a vacina a pacientes com as seguintes doenças. Como exceção, a vacina pode ser administrada a pacientes com risco de possível infecção por gripe e sobre os quais se considera não haver probabilidade de desenvolver incapacidades graves devido à administração da vacina.

- 1) Reação de hipersensibilidade ao ingrediente ativo e/ou qualquer outro ingrediente (incluindo formol) no SKYCellflu inj.
- 2) Doença febril ou infecção aguda.
- 3) Histórico de reação de hipersensibilidade grave e/ou sintoma convulsivo à vacinação prévia contra a gripe.
- 4) Histórico de síndrome de Guillain-Barré ou outro distúrbio neurológico dentro de 6 semanas após a vacinação prévia contra a gripe.
- 5) Febre.
- 6) Doença cardiovascular, doença renal ou doença hepática em fase aguda, de exacerbação ou ativa.
- 7) Doença respiratória aguda ou outra infecção ativa.
- 8) Histórico de reação de anafilaxia a qualquer ingrediente no SKYCellflu inj.
- 9) Histórico de suspeita de reação alérgica à vacinação prévia, incluindo erupção sistêmica.
- 10) Outras condições médicas diagnosticadas como inapropriadas para administração de SKYCellflu inj.

#### 2. Administre SKYCellflu inj. com cautela nos seguintes indivíduos.

- 1) Pacientes com doença cardiovascular ou respiratória crônica ou pacientes com diabetes mellitus podem experimentar exacerbação significativa da doença existente após infecção por gripe e, portanto, podem receber a vacinação com cautela, conforme necessário.

- 2) Como ocorre com outras injeções intramusculares, pacientes com distúrbios hemorrágicos como hemofilia e trombocitopenia ou pacientes em terapia anticoagulante não devem receber SKYCellflu inj., a menos que o benefício potencial supere o risco de administração. Se a decisão for feita por administrar SKYCellflu inj. a essas pessoas, a administração deve ser feita com cuidado para evitar o risco de formação de hematoma após a injeção.

### 3. Reações adversas

- 1) Reação local: podem ocorrer reações adversas, incluindo sensibilidade no local da injeção, dor, eritema/vermelhidão e endurecimento/inchaço. Essas reações geralmente desaparecem instantaneamente.
- 2) Reação sistêmica: podem ocorrer reações sistêmicas, incluindo mialgia, fadiga/mal-estar, cefaleia, diarreia e vômitos após a vacinação; essas reações geralmente desaparecem dentro de 3-4 dias.
- 3) Encefalomielite: é raramente observada encefalomielite difusa aguda (ADEM). Febre, dor de cabeça, convulsão, distúrbio motor, distúrbio cognitivo, etc. podem ocorrer geralmente dentro de alguns dias a 2 semanas após a vacinação. Em caso de suspeita de ADEM, deve ser instituído o diagnóstico com ressonância magnética e intervenção adequada.
- 4) Muito raramente, pode ocorrer reação alérgica à anafilaxia.
- 5) Pode ocorrer um distúrbio temporário da rede neural sistêmica e/ou local. A sensibilidade ao estímulo ou dor pode ser anormal. Foi observada inflamação vascular, cerebral ou neuronal (por exemplo, síndrome de Guillain-Barré), resultando em paralisia, dor neuropática, sangramento e sangramento interno.
- 6) A segurança do SKYCellflu foi avaliada em um estudo com 301 pacientes pediátricos e adolescentes de 6 meses a 18 anos de idade, e 1.095 adultos com 19 anos ou mais. As seguintes situações foram observadas como reações adversas: 724 de 1.396 (51,86%) pacientes desenvolveram reações adversas após a vacinação. A incidência foi de 44,85% em crianças e adolescentes de 6 meses a 18 anos de idade, 59,10% em adultos de 19 a 59 anos e de 31,43% em pacientes com idade ≥ 60 anos.

① As reações adversas observadas durante o período de 7 dias após a vacinação com SKYCellflu são mostradas abaixo.

		Total (N=1.396)	6 meses a 18 anos de idade (N=301)	19 a 59 anos de idade (N=885)	≥60 anos de idade (N=210)
Reação local	Sensibilidade	26,36%	7,64%	36,16%	11,90%
	Dor	29,51%	30,56%	32,43%	15,71%
	Eritema/ vermelhidão	8,31%	15,28%	6,55%	5,71%
	Inclinação/ inchaço	3,87%	9,97%	2,37%	1,43%
	Mialgia	18,48%	9,63%	23,16%	11,43%
	Fadiga/ mal-estar <sup>1</sup>	16,69%	5,32%	21,81%	11,43%
Reação sistêmica	Dor de cabeça	10,60%	3,99%	14,24%	4,76%
	Diarreia	2,22%	-	3,28%	0,95%
	Vômitos	0,43%	-	0,56%	0,48%
	Choramingar/ irritado	1,36%	6,31%	-	-
	Sonolência/ exaustão	1,22%	5,65%	-	-
	Febre	0,50%	2,33%	-	-
Artralgia	0,14%	0,66%	-	-	

<sup>1</sup> Observado em pacientes com idade ≥ 5 anos.

② As reações adversas observadas durante o período de 21 dias (em adultos) ou 28 dias (em crianças e adolescentes) após a vacinação com SKYCellflu foram observadas em 42 dos 1.396 (3,01%) indivíduos. As reações adversas relacionadas ao sistema nervoso e pele e tecido subcutâneo foram as mais frequentemente observadas, pois 10 pacientes (0,72%) foram constatados em cada categoria. As reações adversas observadas durante o período do estudo são mostradas abaixo. (Incomum: 0,1 a <5%, Raro: <0,1%)

Categoria	Frequência	
	Incomum	Raro
<i>Sistema respiratório</i>	Nasofaringite, tosse, tosse úmida, dor orofaríngea	Rinite, congestão nasal, espirro, abscesso peritonsilar <sup>1</sup> , rinite, sinusite
<i>Pele e tecido subcutâneo</i>	Prurido, urticária	Erupção cutânea <sup>2</sup>
<i>Sistema nervoso</i>	Dor de cabeça, tontura	
<i>Sistema gastrointestinal</i>	Dispepsia, náusea	Dor nas glândulas salivares

<i>Sistema hepatobiliar</i>		Disfunção hepática
<i>Sangue e sistema linfático</i>		Eosinofilia
<i>Distúrbio geral e condição do local de administração</i>	Prurido no local da injeção	Fadiga, dor, sensação de queimação, edema

<sup>1</sup> Observado em pacientes de  $\geq 9$  anos e  $\leq 18$  anos de idade. <sup>2</sup> Observado em pacientes de  $\geq 6$  meses e  $< 3$  anos de idade.

3) 13 de 1.396 pacientes desenvolveram 17 eventos adversos graves em 21 dias ou 28 dias após a vacinação com SKYCellflu inj. (4 eventos de gastroenterite, 2 eventos de colecistite aguda, 2 eventos de asma, 1 evento de bronquite, 1 evento de doença mão-pé-boca, 1 evento de nasofaringite, 1 evento de amigdalite, 1 evento de hérnia inguinal, 1 evento de lesão no joelho esquerdo, 1 evento de ruptura do músculo gastrocnêmio direito, 1 evento de apendicite aguda, 1 evento de linfadenite), todos considerados não relacionados com o SKYCellflu.

4) 41 de 1.396 pacientes desenvolveram 51 eventos adversos graves por até 6 meses após a vacinação com SKYCellflu (6 eventos de gastroenterite, 3 eventos de gripe, 3 eventos de bronquite, 3 eventos de pneumonia, 2 eventos de disco intervertebral herniado, 2 eventos de colecistite aguda, 2 eventos de faringotonsilite, 2 eventos de asma, 1 evento de abscesso oral, 1 evento de apendicite, 1 evento de desvio de septo nasal, 1 evento de estenose cervical, 1 evento de aneurisma intracraniano, 1 evento de hemorroida, 1 evento de displasia cervical, 1 evento de pólipos endometrial, 1 evento de hidronefrose, 1 evento de contusão, 1 evento de lesão axonal difusa, 1 evento de ruptura muscular, 1 evento de acidente de trânsito, 1 evento de hepatite crônica, 1 evento de linfadenite, 1 evento de vertigem postural, 1 evento de leiomioma uterino, 1 evento de distúrbio intervertebral, 1 evento de celulite, 1 evento de doença mão-pé-boca, 1 evento de nasofaringite, 1 evento de faringite, 1 evento de amigdalite, 1 evento de hipertrofia de tonsila, 1 evento de miocardite, 1 evento de hérnia inguinal, 1 evento de ferida e 1 evento de epilepsia), os quais foram considerados como não relacionados ao SKYCellflu.

#### 7) Experiência pós-marketing

<Adultos com 19 anos ou mais>

- Durante a vigilância pós-comercialização (PMS, Post Marketing Surveillance) de 4 anos na Coreia, entre 719 adultos com 19 anos ou mais, foram relatados eventos adversos em 4,7% dos casos (34 indivíduos, 38 casos), com uma incidência de reações medicamentosas adversas de 3,9% (28 indivíduos, 28 casos), valor que não pode ser excluído da relação causal com esta vacina. Destes, foi relatado dor no local da vacina em 2,4% dos casos (17 indivíduos, 17 casos), eritema no local da vacina em 0,4% dos casos (3 indivíduos, 3 casos), mialgia e fadiga em 0,3% dos casos (2 indivíduos, 2 casos) e mal-estar, dor de cabeça, febre e dor nas extremidades em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso), respectivamente. Não foi relatado nenhum evento adverso grave ou reação adversa grave ao medicamento.

- A incidência de eventos adversos inesperados foi de 0,6% (4 indivíduos, 5 casos), sendo 0,4% (3 indivíduos, 3 casos) de infecção do trato respiratório superior e 0,1% (1 indivíduo, 1 caso) de insônia e enterocolite, respectivamente. Dentre eles, não foi relatada reação medicamentosa adversa inesperada. Não foi relatado nenhum evento adverso grave inesperado ou reação adversa grave inesperada ao medicamento.

<Crianças de 6 meses a 18 anos>

- Durante a vigilância pós-comercialização de 4 anos na Coreia, entre 710 crianças entre 6 meses e 18 anos, foram relatados eventos adversos em 7,3% dos casos (52 indivíduos, 82 casos), dos quais a incidência de reações medicamentosas adversas foi de 0,9% (6 indivíduos, 8 casos), valor que não pode ser excluído da relação causal com esta vacina. Destes, foi relatado eritema no local da vacina em 0,4% dos casos (3 indivíduos, 3 casos), dor no local da vacina em 0,3% dos casos (2 indivíduos, 2 casos) e bronquite, inflamação do trato respiratório superior e inchaço no local da vacina em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso), respectivamente. Foi relatado evento adverso grave em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso), sendo 0,1% de infecção do trato urinário. Não foi relatada nenhuma reação medicamentosa adversa grave. - A incidência de eventos adversos inesperados foi de 3,2% (23 indivíduos, 26 casos), e foi relatado inflamação do trato respiratório superior em 1,0% dos casos (7 indivíduos, 7 casos), rinite alérgica em 0,7% dos casos (5 indivíduos, 5 casos), enterite em 0,6% dos casos (4 indivíduos, 4 casos), infecção do trato respiratório superior em 0,3% (2 indivíduos, 2 casos) e conjuntivite, otite média aguda, hordéolo, molusco contagioso, constipação, infecção do trato urinário, gastrite e dermatite de contato em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso), respectivamente. Dentre eles, a incidência de reação medicamentosa adversa inesperada que não pode ser excluída da relação causal com esta vacina foi de 0,1% (1 indivíduo, 1 caso). Foi relatada inflamação do trato respiratório superior em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso). Foi relatado evento adverso grave inesperado em 0,1% dos casos (1 indivíduo, 1 caso), sendo 0,1% (1 indivíduo, 1 caso) de infecção do trato urinário. Dentre eles, não foi relatada nenhuma reação medicamentosa adversa inesperada.

#### 4. Precauções gerais

- 1) Devem ser fornecidas instruções ao receptor da vacina ou ao cuidador para descansar no dia da vacinação e no dia seguinte, manter o local da injeção limpo e procurar imediatamente atendimento médico se sintomas como febre e convulsão se desenvolverem após a vacinação.
- 2) A resposta do anticorpo pode ser insuficiente em pacientes com imunodeficiência hereditária ou iatrogênica.
- 3) A vacina contra a gripe deve ser administrada antes dos surtos de gripe. A vacinação pode ser retardada dependendo da situação epidemiológica.
- 4) A vacina contra a gripe deve ser administrada anualmente usando uma nova vacina composta de cepas recomendadas a cada ano.

- 5) O SKYCellflu inj. pode prevenir apenas a doença causada pelo vírus da gripe e não previne a infecção causada por outras fontes que apresentem sintomas semelhantes aos da gripe.
- 6) Tal como acontece com outras preparações de vacinas injetáveis, deve ser preparada uma intervenção de emergência apropriada para potencial reação de anafilaxia após administração da vacina.
- 7) Uma síncope pode ocorrer após ou até mesmo antes da vacinação como uma reação psicológica à agulha da injeção. Medidas apropriadas devem ser tomadas para evitar lesões por síncope.

#### 5. Interação

- 1) A terapia imunossupressora ou imunodeficiência concomitante pode afetar a resposta imunológica à vacina.
- 2) A coadministração de SKYCellflu inj. com outra vacina não foi estudada. Se a vacinação concomitante não puder ser evitada, as injeções devem ser administradas em locais diferentes, e os pacientes devem ser informados de possíveis aumentos na gravidade dos efeitos adversos devidos à coadministração.
- 3) Foi observada resposta falsa positiva com o teste de soro após a vacinação contra a gripe que mede o anticorpo contra HIV1, HCV e particularmente H7N1 usando o ensaio ELISA (falsa positividade confirmada com a técnica de Western Blot). Este resultado falso positivo temporário é atribuído à reação de IgM da vacinação.
- 4) A terapia imunossupressora (radioterapia, agente antimetabólico, agente alquilante, agente citotóxico e doses suprafisiológicas de corticosteroide) pode reduzir a resposta imunológica à vacina contra a gripe.

#### 6. Uso em mulheres grávidas e mães que amamentam

- 1) A segurança do SKYCellflu inj. não foi avaliada em mulheres grávidas. Efeitos adversos diretos e/ou indiretos relacionados à reprodução e à toxicidade para o desenvolvimento não foram observados em estudos em animais. O SKYCellflu inj. deve ser administrado a mulheres grávidas ou mulheres com potencial para engravidar apenas se for claramente necessário.
- 2) A segurança do SKYCellflu inj. não foi avaliada em mulheres que amamentam. Já que não se sabe se o SKYCellflu inj. é excretado no leite materno, deve-se tomar cuidado quando o SKYCellflu inj. é administrado a uma mãe que amamenta.

#### 7. Precauções para armazenamento e manuseio

- 1) Armazene o SKYCellflu inj. refrigerado em temperaturas de 2 °C a 8 °C em local escuro.
- 2) Não use a vacina se o conteúdo houver sido congelado, pois isso pode causar alterações na qualidade do produto.

#### 8. Outros

A unidade e o nome das cepas de vírus recomendadas anualmente e usadas para a produção desta vacina estão especificadas no item [Composição] deste folheto informativo.

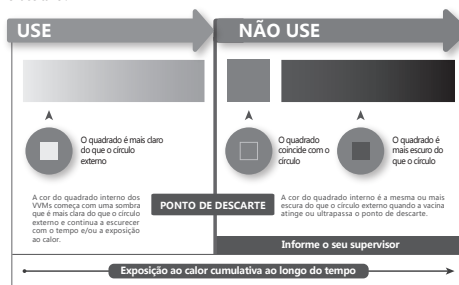
#### [Armazenamento]

Mantenha refrigerado entre temperaturas de 2 °C a 8 °C em um recipiente hermético protegido da luz. NÃO congele.

[Data de vencimento] Conforme marcado separadamente no recipiente principal.

[Unidades por embalagem] 0,5mL/frasco × 10

Os monitores de frascos de vacina (VVM) estão no rótulo do SKYCellflu inj. afixado ao corpo do frasco. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco é um VVM. Este é um ponto sensível ao tempo e temperatura que fornece uma indicação do calor cumulativo ao qual o frasco foi exposto. Ele avisa o usuário final, quando a exposição ao calor pode ter degradado a vacina para além de um nível aceitável.



A interpretação do VVM é simples. Concentre-se no quadrado central. Sua cor vai mudar progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado for mais clara que a cor do círculo, a vacina pode ser usada. Assim que a cor do quadrado central for da mesma cor do círculo ou de uma cor mais escura que o círculo, o frasco deve ser descartado.

## 【Состав】 0,5 мл содержит:

### Активные ингредиенты:

Очищенные инактивированные мембранные антигены вируса гриппа [А/Мичиган/45/2015, NYMСХ-275(H1N1)] (собственного производства) ..... 15 мкг  
Очищенные инактивированные мембранные антигены вируса гриппа [А/Сингапур/ INFMH-16-0019/2016, IVR-186 (H3N2)] (собственного производства) ..... 15 мкг  
Очищенные инактивированные мембранные антигены вируса гриппа [В/Мэриленд/15/2016] (собственного производства) ..... 15 мкг

**Вспомогательные ингредиенты:** магния хлорид гексагидрат, кальция хлорид дигидрат, натрия хлорид, калия хлорид, калия дигидрофосфат, динатрия фосфат дигидрат.

**Растворитель:** вода для инъекций ..... сколько требуется

### 【Внешний вид】

Прозрачная или слегка беловатая жидкость в бесцветном прозрачном флаконе.

### 【Показания к применению】

Активная иммунизация для профилактики гриппа, вызванного вирусами гриппа типа А и В, у детей от 6 месяцев, подростков и взрослых.

### 【Описание】

Препарат SKY Cellflu inj. — это инактивированная вакцина против вируса гриппа, предназначенная для внутримышечного введения. Изготавливается из вирусов гриппа, размножающихся в клетках MDCK-Sky3851. Вирус инактивирован формальдегидом, который затем удален из препарата с использованием специального процесса очистки.

При производстве вакцины SKY Cellflu inj. в форме выпуска 0,5 мл для однократного применения не используется тиомерсал. При производстве препарата не используются антибиотики. Препарат может содержать остаточное количество формальдегида (не более 10 мкг на дозу) и полисорбата 80 (не более 50 мкг на дозу).

### 【Дозировка и расписание】

Каждый год необходима внутримышечная инъекция одной указанной ниже дозы одного и того же объема.

- 1) В возрасте 6–35 месяцев: однократное введение 0,25 мл.
- 2) В возрасте от 3 лет и старше: однократное введение 0,5 мл.
- 3) Детям младше 9 лет, которые ранее не были вакцинированы и не болели гриппом, вакцинация должна проводиться двумя дозами с интервалом не менее 4 недель.

### 【Инструкция по введению】

В случае введения препарата детям возрастом от 6 до 35 месяцев необходимо использовать 0,25 мл вакцины; флакон с остатком препарата следует НЕМЕДЛЕННО выбросить.

- 1) Перед введением проверьте препарат визуально на наличие посторонних частиц и изменение внешнего вида.
- 2) Перед введением хорошо встряхните препарат, пока раствор не станет бесцветным или беловатым. Если наблюдаются какие-либо отклонения, не используйте препарат.
- 3) Извлеките препарат из холодильника и дайте ему нагреться до комнатной температуры. Перед использованием хорошо встряхните до достижения однородности раствора (условия хранения — в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С).
- 4) После длительного хранения может произойти агрегация частиц в препарате. Это не является признаком потери качества. Необходимо просто встряхнуть флакон.
- 5) Не вводите препарат SKY Cellflu inj. внутривенно.
- 6) Как правило препарат вводят в плечо сбоку. Место инъекции следует предварительно дезинфицировать этиловым спиртом или настойкой йода. Следует избегать повторных инъекций в то же место.

### 【Меры предосторожности при использовании】

#### 1. Противопоказания

Соберите анамнез и проведите осмотр пациента, при необходимости выполните аускультацию и перкуссию. Вакцина противопоказана, если у вакцинируемого обнаружено любое из указанных ниже состояний. В качестве исключения допускается введение вакцины пациентам, подверженным высокому риску заражения гриппом, при условии, что это не причинит серьезного вреда здоровью.

- 1) Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому ингредиенту в составе препарата (включая формалин).
- 2) Системные фебрильные заболевания или острые инфекции.
- 3) В анамнезе тяжелая реакция гиперчувствительности или судороги при предыдущей вакцинации против гриппа.
- 4) Синдрома Гийена — Барре или другие неврологические расстройства в течение 6 недель с момента предыдущей вакцинации против гриппа.
- 5) Повышение температуры.
- 6) Сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек или печени в острой, обостренной или активной фазе.
- 7) Острые респираторные заболевания или другие инфекции активного течения.
- 8) Анафилактическая реакция, вызванная каким-либо компонентом препарата SKY Cellflu inj.
- 9) Подозрение на аллергическую реакцию при прошлой вакцинации, в том числе появление крапивницы.
- 10) Другие заболевания, при которых противопоказана вакцинация препаратом SKY Cellflu inj.

## 2. Особые меры предосторожности

- 1) У пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями, а также сахарным диабетом может произойти значительное обострение основного заболевания под влиянием инфекции гриппа, поэтому при вакцинации следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.
- 2) Пациентам с нарушениями свертываемости крови, такими как гемофилия и тромбоцитопения, и пациентам, проходящим антикоагулянтную терапию, не следует вводить препарат SKY Cellflu inj., как и другие внутримышечные инъекции, если предполагаемая польза не превышает риск. Если такому пациенту все же назначен препарат SKY Cellflu inj., при введении следует принять меры предосторожности, чтобы в месте инъекции не образовалась гематома.

## 3. Нежелательные реакции

- 1) Возможно возникновение следующих местных реакций: болезненная чувствительность, боль, эритема/покраснение, уплотнение/отек в месте инъекции. Обычно эти реакции исчезают мгновенно.
- 2) Возможно возникновение следующих системных реакций: миалгия, повышенная утомляемость/недомогание, головная боль, диарея и рвота. Обычно эти реакции исчезают в течение 3–4 дней.
- 3) В редких случаях может возникнуть острый диссеминированный энцефаломиелиит (ОДЭМ). Повышение температуры, головная боль, судороги, двигательные и когнитивные расстройства и т. д., как правило, наблюдаются от нескольких дней до 2 недель после вакцинации. В случае подозрения на ОДЭМ следует подтвердить диагноз с помощью МРТ и провести соответствующее лечение.
- 4) В очень редких случаях могут возникать аллергические реакции и анафилактический шок.
- 5) Могут возникать кратковременные системные и/или местные расстройства нервной системы. При этом может быть повышена чувствительность к раздражителям и боли. Сообщалось о возбудительных заболеваниях сосудов, головного мозга и нервной системы (в том числе, синдроме Гийена — Барре), приводящих к параличу, невропатическим болям, кровотечениям и внутренним кровотечениям.
- 6) Оценка безопасности препарата SKY Cellflu проводилась в исследовании с участием 301 ребенка и подростка в возрасте от 6 месяцев до 18 лет и 1095 взрослых в возрасте от 19 лет. В исследовании получена приведенная ниже информация о нежелательных реакциях. Нежелательные реакции после вакцинации наблюдались у 724 из 1396 пациентов (51,86 %). Частота их возникновения составляла 44,85 % среди детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, 59,10 % среди взрослых от 19 до 59 лет и 31,43 % среди пациентов в возрасте от 60 лет.
- ③ Ниже приведен перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся в течение 7 суток после вакцинации препаратом SKY Cellflu.

		Всего (N = 1396)	От 6 месяцев до 18 лет (N = 301)	От 19 до 59 лет (N = 885)	От 60 лет и более (N = 210)
Местные реакции	Болезненность	26,36%	7,64%	36,16%	11,90%
	Боль	29,51%	30,56%	32,43%	15,71%
	Эритема/ покраснение	8,31%	15,28%	6,55%	5,71%
	Уплотнение/ отек	3,87%	9,97%	2,37%	1,43%
	Миалгия	18,48%	9,63%	23,16%	11,43%
Системн ые реакции	Повышенная утомляемость/ недомогание <sup>1</sup>	16,69%	5,32%	21,81%	11,43%
	Головная боль	10,60%	3,99%	14,24%	4,76%
	Диарея	2,22%	-	3,28%	0,95%
	Рвота	0,43%	-	0,56%	0,48%
	Плаксивость/ раздражительность	1,36%	6,31%	-	-
	Сонливость/ истощение	1,22%	5,65%	-	-
	Повышение температуры	0,50%	2,33%	-	-
	Артралгия	0,14%	0,66%	-	-

<sup>1</sup> Наблюдались у пациентов в возрасте от 5 лет.

② Эти нежелательные реакции зарегистрированы в течение 21 суток (у взрослых) и 28 суток (у детей и подростков) после вакцинации препаратом SKY Cellflu у 42 из 1396 пациентов (3,01 %). Наиболее часто наблюдались нежелательные реакции со стороны нервной системы, а также кожи и подкожной клетчатки: каждый из этих типов реакций зарегистрирован у 10 пациентов (0,72 %). Ниже приведен перечень нежелательных реакций, наблюдавшихся в течение всего периода исследования.

(Иногда: от 0,1 до < 5 %; Редко: < 0,1 %)

Категория	Частота	
	Иногда	Редко
<b>Дыхательная система</b>	Назофарингит, кашель, кашель с мокротой, боль в горле	Ринит, заложенность носа, чихание, перитонзиллярный абсцесс <sup>1</sup> , ринорея, синусит

<i>Кожа и подкожная клетчатка</i>	Зуд, крапивница	Сыпь <sup>1</sup>
<i>Нервная система</i>	Головная боль, головокружение	
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	Диспепсия, тошнота	Боль в области слюнных желез
<i>Гепатобилиарная система</i>		Печеночная дисфункция
<i>Кровеносная и лимфатическая система</i>		Эозинофилия
<i>Осложнения общего характера и реакции в месте введения</i>	Зуд в месте введения	Повышенная утомляемость, боль, жжение, отек

<sup>1</sup> Наблюдалось у пациентов в возрасте от 9 до 18 лет включительно. <sup>2</sup> Наблюдалось у пациентов в возрасте от 6 месяцев включительно, но не старше 3 лет.

③ У 13 из 1396 пациентов зарегистрировано 17 серьезных нежелательных реакций в течение 21 или 28 суток после вакцинации препаратом SKYCellflu (4 случая гастроэнтерита, 2 случая острого холецистита, 2 случая астмы, 1 случай бронхита, 1 случай энтеровирусного везикулярного стоматита, 1 случай назофарингита, 1 случай тонзиллита, 1 случай паховой грыжи, 1 случай повреждения левого колена, 1 случай разрыва правой икроножной мышцы, 1 случай острого аппендицита, 1 случай лимфаденита). Все они не были связаны с препаратом SKYCellflu.

У 41 из 1396 пациентов зарегистрировано 51 серьезное нежелательное явление в течение 6 месяцев после вакцинации препаратом SKYCellflu (6 случаев гастроэнтерита, 3 случая гриппа, 3 случая бронхита и 3 случая пневмонии, 2 случая грыжи межпозвоночного диска, 2 случая острого холецистита, 2 случая фарингитогонитита, 2 случая астмы, 1 случай абсцесса полости рта, 1 случай лейкомии матки, 1 случай ислеривания носовой перегородки, 1 случай стеноза шейки матки, 1 случай внутричерепной аневризмы, 1 случай геморрагия, 1 случай дисплазии шейки матки, 1 случай полипа эндометрия, 1 случай гидронефроза, 1 случай ушиба, 1 случай диффузного повреждения аксона, 1 случай разрыва мышц, 1 случай дорожно-транспортного происшествия, 1 случай хронического гепатита, 1 случай лимфаденита, 1 случай постурального головокружения, 1 случай лейкомии матки, 1 случай межлобкового расстройства, 1 случай панникулита, 1 случай энтеровирусного везикулярного стоматита, 1 случай назофарингита, 1 случай фарингита, 1 случай тонзиллита, 1 случай пилефриты миндалин, 1 случай миокардита, 1 случай паховой грыжи, 1 случай раны и 1 случай эпиглотита). Все они не были связаны с препаратом SKYCellflu.

7) Опт пострегистрационного применения препарата

<Взрослые в возрасте 19 лет и старше>

- В течение 4-летнего периода пострегистрационного наблюдения в Корее среди 719 испытуемых в возрасте 19 лет и старше частота возникновения нежелательных явлений составила 4,7% (34 испытуемых, 38 случаев), из них 3,9% (28 испытуемых, 28 случаев) составили нежелательные лекарственные реакции, которые могли являться следствием введения данной вакцины. При этом 2,4% испытуемых (17 испытуемых, 17 случаев) ощущали боль в месте прививки, у 0,3% (3 испытуемых, 3 случая) в месте прививки возникла эритема, у 0,3% (2 испытуемых, 2 случая) одновременно наблюдалась малялия и повышенная утомляемость, у 0,1% (1 испытуемый, 1 случай) отмечалась домолагия, головная боль, повышенная температура и боль в конечностях. Не сообщалось о случаях возникновения серьезных нежелательных явлений или серьезных нежелательных лекарственных реакций.

- Частота возникновения непредвиденных нежелательных явлений составила 0,6% (4 испытуемых, 5 случаев); среди них 0,4% (3 испытуемых, 3 случая) составила инфекция верхних дыхательных путей и 0,1% (1 испытуемый, 1 случай) — бессонница и энтероколит. При этом непредвиденных нежелательных лекарственных реакций не наблюдалось. Не сообщалось о случаях возникновения непредвиденных серьезных нежелательных явлений или непредвиденных серьезных нежелательных лекарственных реакций.

<Дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет>

- В течение 4-летнего периода пострегистрационного наблюдения в Корее среди 710 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет частота возникновения нежелательных явлений составила 7,3% (52 испытуемых, 82 случая), из них 0,9% (6 испытуемых, 8 случаев) составили нежелательные лекарственные реакции, которые могли являться следствием введения данной вакцины. При этом у 0,4% испытуемых (3 испытуемых, 3 случая) в месте прививки возникла эритема, 0,3% (2 испытуемых, 2 случая) ощущали боль в месте прививки, а у 0,1% (1 испытуемый, 1 случай) отмечались бронхит, воспаление верхних дыхательных путей и отек в месте прививки. Частота возникновения серьезных нежелательных явлений составила 0,1% (1 испытуемый, 1 случай), и в данном случае это была инфекция мочевыводящих путей. Не сообщалось о случаях возникновения серьезных нежелательных лекарственных реакций.

- Частота возникновения непредвиденных нежелательных явлений составила 3,2% (23 испытуемых, 26 случаев); среди них 1,0% (7 испытуемых, 7 случаев) составило воспаление верхних дыхательных путей, 0,7% (5 испытуемых, 5 случаев) — аллергический ринит, 0,6% (4 испытуемых, 4 случая) — энтерит, 0,3% (2 испытуемых, 2 случая) — инфекция верхних дыхательных путей и 0,1% (1 испытуемый, 1 случай) — конъюнктивит, отит среднего уха, халazion, контактный дерматит. При этом частота возникновения непредвиденных нежелательных лекарственных реакций, которые могли являться следствием введения данной вакцины, составила 0,1% (1 испытуемый, 1 случай), и в данном случае это было воспаление верхних дыхательных путей. Частота возникновения серьезных непредвиденных нежелательных явлений составила 0,1% (1 испытуемый, 1 случай), и в данном случае это была инфекция мочевыводящих путей. При этом серьезных непредвиденных нежелательных лекарственных реакций не наблюдалось.

#### 4. Общие меры предосторожности

1) Проинформируйте пациента, проходящего вакцинацию, или его опекуна, что в день вакцинации и на следующий день необходимо содержать место инъекции в чистоте, а в случае повышения температуры тела и появления судорог незамедлительно обращаться за медицинской помощью.

- У пациентов с наследственным или приобретенным иммунодефицитом реакция на антитела может быть недостаточной.
- Вакцинация против гриппа необходимо проводить до возникновения эпидемии. Вакцинация может быть отложена в зависимости от эпидемиологической ситуации.
- Для ежегодной вакцинации против гриппа необходимо использовать вакцины, полученные из штаммов, рекомендованных для текущего года.
- Препарат SKYCellflu inj. предназначен только для профилактики заболеваний, вызванных вирусом гриппа. Он не предотвращает инфекции, вызванные другими возбудителями и имеющими симптомы, сходные с гриппом.
- Как и при введении других инъекционных вакцин, следует иметь под рукой средства экстренной помощи на случай анафилактической реакции на препарат.
- После вакцинации или даже перед ней может произойти обморок как психологическая реакция при виде иглы. Необходимо принять меры предосторожности во избежание травм при обмороке.

#### 5. Взаимодействие

- На иммунизацию может негативно повлиять сопутствующая иммуносупрессивная терапия или иммунодефицитное состояние.
- Данные о применении препарата SKYCellflu inj. совместно с другими вакцинами отсутствуют. Если обязательно требуется сопутствующая вакцинация, инъекция следует вводить в разные участки тела. Пациента необходимо предупредить о возможном усилении степени нежелательных эффектов из-за совместного введения.
- После вакцинации против гриппа возможны ложноположительные результаты серологического ИФА (ELISA) на ВПЧ, вирус гепатита С и в особенности на 1-лимфотропный вирус человека типа 1 (подтвержденные методом вестерн-блоттинга). Это связано с образованием IgM в результате вакцинации.
- Иммуносупрессивная терапия (лучевая терапия, применение антиметаболических, алкилирующих, цитотоксических агентов и кортикостероидов в супрафизиологических дозах) может снизить иммунологический ответ на вакцину против гриппа.

#### 6. Введение беременным и кормящим женщинам

- Безопасность введения препарата SKYCellflu inj. беременным женщинам не исследовалась. В исследованиях на животных не наблюдалось случаев прямой и косвенной репродуктивной и эмбриофетальной токсичности. Допускается введение препарата SKYCellflu inj. беременным и кормящим женщинам исключительно в случае крайней необходимости.
- Безопасность введения препарата SKYCellflu inj. кормящим женщинам не исследовалась. Поскольку неизвестно, выводится ли препарат SKYCellflu inj. с грудным молоком, при вакцинации кормящих женщин следует соблюдать осторожность.

#### 7. Меры предосторожности при хранении и обращении

- Хранить препарат SKYCellflu inj. в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. Не подвергать воздействию света.
- Не использовать вакцину после замораживания, поскольку ее качество может ухудшиться.

#### 8. Разное

Количество и название вирусных штаммов, рекомендованных в текущем году и использованных для производства данной вакцины, см. в разделе [Состав].

#### [Условия хранения]

Хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в герметичном контейнере в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ.

#### [Срок годности]

См. на первичной упаковке.

#### [Упаковочные единицы]

0,5 мл/флакон × 10

На этикетке флакона с препаратом SKYCellflu inj. присутствует термоиндикатор. Он представляет собой цветной квадрат. Цвет квадрата меняется в зависимости от максимальной температуры, воздействию которой подвергался флакон. Яркость точки свидетельствует о том, что воздействие тепла могло привести к снижению качества вакцины ниже допустимого уровня.

РАЗРЕШЕНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ      ЗАПРЕЩЕНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ

Старший оттенок внутреннего квадрата флуоресцентного термоиндикатора совпадает с цветом внешнего круга и/или при тепловом воздействии становится темнее.      Цвет квадрата совпадает с цветом круга      Цвет квадрата темнее цвета круга

СРОК УТИЛИЗАЦИИ      При наступлении срока утилизации вакцины цвет внутреннего квадрата станет темнее или совпадет с цветом внешнего круга.

Проинформируйте своего руководителя

Накопление теплового воздействия с течением времени

Расшифровать показания термоиндикатора очень просто. Посмотрите на квадрат в центре. Его цвет становится тем ярче, чем выше температура. Пока квадрат светлее окружающего его кольца, вакцину можно использовать. Когда цвет квадрата становится таким же, как цвет кольца, или темнее него, вакцину следует утилизировать.



**[Composition]** 0,5 ml contient :

**Principes actifs :**

- Antigène de surface purifié inactivé du virus de la grippe [A/Michigan/45/2015, NYMC X-275(H1N1)] (interne) ..... 15 µg
  - Antigène de surface purifié inactivé du virus de la grippe [A/Singapour/INFIMH-16-0019/2016, IVR-186 (H3N2)] (interne) ..... 15 µg
  - Antigène de surface purifié inactivé du virus de la grippe [B/Maryland/15/2016] (interne) ..... 15 µg
- Excipients:** Chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, phosphate disodique dihydraté.
- Solvant:** Eau pour préparation injectable (EP) ..... q.s.

**[Apparence]**

Liquide de couleur claire ou légèrement opalescente contenu dans un flacon incolore et transparent.

**[Indications]**

Immunisation active des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 6 mois et plus dans le cadre de la prévention de la grippe provoquée par les virus de la grippe de type A et B.

**[Description]**

SKYCellflu inj., vaccin inactivé contre le virus de la grippe, à injection intramusculaire, est préparé à partir des virus de la grippe qui se propagent dans les cellules MDCK-Sky3851. Le formaldéhyde utilisé pour désactiver le virus est ensuite retiré grâce au processus de purification. La présentation en dose unique de 0,5 ml de SKYCellflu inj. est fabriquée sans thimérosal. Aucun antibiotique n'est utilisé dans le processus de fabrication de SKYCellflu inj. SKYCellflu inj. peut contenir des quantités résiduelles de formaldéhyde (10 µg/dose maximum) et de polysorbate 80 (50 µg/dose maximum).

**[Posologie et schéma de vaccination]**

Injection intramusculaire des doses suivantes (une immunisation est nécessaire chaque année à l'âge du même volume).

- 1) De 6 à 35 mois : dose unique de 0,25 ml par injection intramusculaire.
  - 2) 3 ans et plus : dose unique de 0,5 ml par injection intramusculaire.
- Les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés ou n'ayant pas été infectés par le virus de la grippe doivent recevoir deux doses à un intervalle minimum de 4 semaines.

**[Instructions d'administration]**

En cas d'administration d'une dose de 0,25 ml de ce vaccin à des enfants âgés de 6 à 35 mois, le reste du flacon doit être IMMÉDIATEMENT détruit.

- 1) Avant toute administration, vérifier visuellement la présence d'éventuelles particules ou décolorations.
- 2) Avant d'administrer une dose de vaccin, bien agiter le flacon jusqu'à obtenir une solution incolore et opalescente. Ne pas utiliser le vaccin en cas d'anomalie observée.
- 3) Sortir le vaccin du réfrigérateur et le laisser atteindre la température ambiante. Avant utilisation, bien mélanger jusqu'à obtenir une solution homogène (conditions de conservation : à réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C).
- 4) En cas de conservation pendant une longue période de temps, le vaccin peut perdre son aspect homogène. Cela ne signifie pas que la qualité du produit est altérée. Il suffit d'agiter le flacon pour que le vaccin retrouve son aspect normal.
- 5) Ne pas administrer SKYCellflu inj. par voie intraveineuse.
- 6) Le point d'injection correspond généralement à la partie latérale du tiers supérieur du bras et doit être désinfecté à l'éthanol ou à la teinture d'iode avant l'administration. Par ailleurs, éviter de procéder à plusieurs injections au même endroit.

**[Précautions d'emploi]**

**1. Ne pas administrer SKYCellflu inj. aux personnes suivantes.**

Si nécessaire, après un entretien médical et une inspection visuelle, procéder à un examen complet de l'état du patient grâce à d'autres méthodes, telles que par auscultation et percussion. Le vaccin ne doit en aucun cas être administré si le diagnostic du patient correspond à l'un des cas suivants. Exceptionnellement, le vaccin peut être administré aux sujets présentant un risque d'infection par la grippe et chez qui aucune probabilité de développer une invalidité grave en raison de l'administration du vaccin n'a été décelée.

- 1) Personne présentant une hypersensibilité au principe actif et/ou à tout autre composant (y compris la formaleine) de SKYCellflu inj.
- 2) Personne atteinte d'une maladie fébrile ou d'une infection aiguë.
- 3) Personne ayant déjà présenté une hypersensibilité sévère et/ou des symptômes de convulsion lors de la dernière vaccination contre la grippe.
- 4) Personne ayant souffert du syndrome de Guillain-Barré ou de troubles neurologiques dans les 6 semaines suivant la dernière vaccination contre la grippe.
- 5) Personne présentant de la fièvre.
- 6) Personne atteinte d'une maladie cardiovasculaire, d'une maladie rénale, d'une maladie hépatique en phase aiguë, exacerbée ou active.
- 7) Personne atteinte d'une maladie respiratoire ou de toute autre infection active.
- 8) Personne ayant déjà présenté une réaction anaphylactique à l'un des composants de SKYCellflu inj.
- 9) Personne ayant déjà présenté une réaction allergique suspectée, y compris une éruption systémique, lors d'une précédente vaccination.
- 10) Personne atteinte de toute autre maladie considérée comme inappropriée pour recevoir l'administration de SKYCellflu inj.

**2. Administrer SKYCellflu inj. avec précaution aux personnes suivantes.**

- 1) Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou respiratoire chronique ou du diabète sucré peuvent subir une exacerbation significative de la maladie existante en cas d'infection grippale. Le cas échéant, ils doivent recevoir l'administration du vaccin avec précaution.
- 2) Comme c'est le cas lors de nombreuses autres injections intramusculaires, les patients présentant un trouble de la coagulation, tels que les patients atteints d'hémophilie ou de thrombocytopénie ou suivant un traitement anticoagulant, ne doivent pas recevoir SKYCellflu inj., sauf si le bénéfice potentiel est plus élevé que le risque lié à l'administration. S'il est décidé d'administrer SKYCellflu inj. aux personnes mentionnées ci-dessus, l'administration doit être effectuée avec précaution afin d'éviter tout risque d'hématome après l'injection.

**3. Effets indésirables**

- 1) Réactions locales : des effets indésirables tels qu'une sensation d'endolorissement au niveau du point d'injection, des douleurs, un érythème/des rougeurs et une induration/un gonflement peuvent survenir. Ces effets disparaissent le plus souvent instantanément.
  - 2) Réactions systémiques : des réactions systémiques telles qu'une myalgie, de la fatigue/un malaise, des céphalées, une diarrhée et des vomissements peuvent survenir après administration du vaccin. Ces effets disparaissent le plus souvent au bout de 3 à 4 jours.
  - 3) Encéphalomyélite : dans de rares cas, on observe une encéphalomyélite disséminée aiguë (ADEM). Fièvre, céphalées, convulsions, dyskinesie et troubles de la conscience surviennent généralement dans les 2 semaines suivant l'administration du vaccin. En cas de symptômes présumés d'ADEM, un diagnostic par IRM doit être établi et des soins médicaux appropriés doivent être dispensés.
  - 4) Dans des cas très rares, une réaction allergique, voire un choc anaphylactique, peut survenir.
  - 5) Des troubles transitoires du système nerveux local et/ou général peuvent survenir. Toute sensibilité aux stimuli ou à la douleur peut s'avérer anormale. Des cas d'inflammation vasculaire, cérébrale ou neuronale (ex. syndrome de Guillain-Barré) résultant en une paralysie, une névralgie, une hémorragie ou une hémorragie interne ont été signalés.
  - 6) La sécurité de SKYCellflu a été évaluée au cours d'une étude menée auprès de 301 enfants et adolescents âgés de 6 mois à 18 ans et auprès de 1 095 adultes âgés de 19 ans et plus. Les effets indésirables signalés ont été les suivants : 724 personnes sur un panel de 1 396 participants (51,86 %) ont présenté des effets indésirables après l'administration du vaccin. L'incidence était de 44,85 % chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 18 ans, de 59,10 % chez les adultes âgés de 19 à 59 ans et de 31,43 % chez les adultes âgés de 60 ans et plus.
- ① Les effets indésirables signalés dans les 7 jours suivant l'administration de SKYCellflu sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

		Total (N = 1 396)	De 6 mois à 18 ans (N = 301)	De 19 à 59 ans (N = 885)	60 ans et plus (N = 210)
Effets indésirables locaux	Endolorissement	26,36%	7,64%	36,16%	11,90%
	Douleur	29,51%	30,56%	32,43%	15,71%
	Érythème/rougeurs	8,31%	15,28%	6,55%	5,71%
	Induration/oedème	3,87%	9,97%	2,37%	1,43%
	Myalgie	18,48%	9,63%	23,16%	11,43%
	Fatigue/malaise <sup>1</sup>	16,69%	5,32%	21,81%	11,43%
	Céphalée	10,60%	3,99%	14,24%	4,76%
Effets indésirables systémiques	Diarrhée	2,22%	-	3,28%	0,95%
	Vomissements	0,43%	-	0,56%	0,48%
	Gémissements/agacement	1,36%	6,31%	-	-
	Somnolence/fatigue extrême	1,22%	5,65%	-	-
	Fièvre	0,50%	2,33%	-	-
Arthralgie	0,14%	0,66%	-	-	

<sup>1</sup> Signalés chez les sujets âgés de 5 ans et plus.

② Les effets indésirables recensés au cours des 21 jours (pour les adultes) ou des 28 jours (pour les enfants et les adolescents) suivant l'administration de SKYCellflu ont été signalés par 42 des 1 396 sujets (3,01 %). Les effets indésirables liés au système nerveux et aux affections de la peau et du tissu sous-cutané ont été les plus fréquemment observés puisque 10 sujets (0,72 %) en ont fait état dans chaque catégorie. Les effets indésirables observés au cours de la période de l'étude sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. (Occasionnel : 0,1 à < 5 % ; Rare : < 0,1 %)

Catégorie	Fréquence	
	Occasionnel	Rare
<i>Système respiratoire</i>	Rhinopharyngite, toux, toux grasse, douleur oropharyngée	Rhinite, congestion nasale, éternuements, abcès péritonsillaires <sup>1</sup> , rhinorrhée, sinusite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Prurit, urticaire	Éruption cutanée <sup>2</sup>