

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SKYCellflu Quadrivalent suspensie injectabilă în seringă preumplută
(vaccin gripal tetravalent, antigen de suprafață, inactivat, sezonul 2024-2025)

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză de vaccin (0,5 ml) conține antigene de suprafață (inactivate) (hemaglutinină și neuraminidază)* de virus gripal din următoarele tulpini:

A/Victoria/4897/2022, IVR-238(H1N1).....15 mcg HA**

A/Tailand/8/2022, IVR-237 (H3N2)..... 15 mcg HA**

B/Michigan/01//2021 15 mcg HA**

B/Phuket/3073/2013) 15 mcg HA**

* propagat în celule Madin Darby de rinichi de câine (MDCK)

**hemaglutinină

Vaccinul se conformează recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (pentru emisfera nordică) pentru SEZONUL 2024/2025.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Lichid limpede sau ușor opalescent conținut în seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SKYCellflu Quadrivalent este indicat pentru prevenirea bolii gripale provocată de două subtipuri de virus gripal de tip A și de un tip de virus gripal de tip B, conținute în vaccin, pentru imunizarea activă a adulților și copiilor cu vârsta de la 6 luni.

La utilizarea SKYCellflu Quadrivalent trebuie avute în vedere recomandările oficiale referitoare la vaccinarea împotriva gripei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și copii cu vârsta de 6 luni și peste: o doză de 0,5 ml.

La copiii cu vârsta sub 9 ani, care nu au fost vaccinați anterior, trebuie administrată o a doua doză de 0,5 ml după un interval de cel puțin 4 săptămâni.

Mod de administrare

Vaccinul se va administra intramuscular

Locurile preferate pentru injectarea intramusculară sunt partea anterolaterală a coapsei (sau mușchiul deltoid dacă masa musculară este adecvată) la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni, sau mușchiul deltoid la copiii cu vârsta începând de la 36 de luni și adulți.

4.3 Contraindicații

Dacă se consideră necesar în urma anamnezei și a examinării vizuale, evaluați suplimentar starea de sănătate a subiectului utilizând metode precum auscultația și percuția. Nu administrați vaccinul subiecților cu următoarele afecțiuni. Ca excepție, vaccinul poate fi administrat subiecților care sunt expuși riscului de infecție gripală și la care se consideră că nu există probabilitatea dezvoltării unor dizabilități grave ca urmare a administrării vaccinului.

- 1) Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la orice componentă din SKYCellflu Quadrivalent, care pot fi prezente sub formă de urme, cum sunt formaldehidă
- 2) Boală febrilă sau infecție acută
- 3) Istoric de reacție severă de hipersensibilitate și/sau simptom convulsiv după o vaccinare antigripală anterioară
- 4) Istoric de sindrom Guillain-Barre sau altă afecțiune neurologică apărută în decurs de 6 săptămâni de la o vaccinare antigripală anterioară.
- 5) Febră
- 6) Boală cardiovasculară, renală sau hepatică în fază acută, de exacerbare sau activă.
- 7) Boală respiratorie acută sau altă infecție activă.
- 8) Persoanele cu antecedente de anafilaxia cauzate de constituenții vaccinului
- 9) Istoric de reacție alergică suspectată, inclusiv erupție cutanată sistemică, la o vaccinare anterioară
- 10) Alte afecțiuni medicale considerate ca fiind nepotrivite pentru administrarea vaccinului SKYCellflu Quadrivalent.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul medical adecvat și supravegherea trebuie să fie întotdeauna disponibile în cazul unui eveniment anafilactic după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor injecții intramusculare, pacienții cu tulburări de coagulare, cum sunt hemofilia și trombocitopenia, sau pacienții care iau tratament anticoagulant nu trebuie să li se administreze SKYCellflu Quadrivalent, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul de administrare. Dacă se ia decizia de a administra SKYCellflu Quadrivalent la astfel de persoane, acesta trebuie administrat cu precauție pentru a evita riscul de formare a hematomului după injectare.

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau respiratorii cronice, inclusiv și celor cu diabet zaharat, poate provoca o exacerbare a afecțiunilor menționate sub influența infecției cu gripă, de aceea, la vaccinare, trebuie respectate măsurile de precauție corespunzătoare.

Medicul va atenționa pacientul vaccinat sau persoanei care l-a îngrijit de a se odihni în ziua vaccinării și în ziua următoare, precum și de a menține locul injectării curat, iar în cazul apariției simptomelor precum febră sau convulsii după vaccinare să solicite imediat asistență medicală.

La pacienții cu imunosupresie endogenă sau iatrogenă, răspunsul în anticorpi poate fi insuficient pentru prevenirea gripei.

Vaccinarea împotriva gripei trebuie efectuată înainte de apariția epidemiei. Vaccinarea poate fi amânată în funcție de situația epidemiologică.

Pentru vaccinarea anuală împotriva gripei trebuie utilizate vaccinuri obținute din tulpini recomandate pentru anul curent.

Conținutul de potasiu și sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic ”nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic ”nu conține potasiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- 1) Terapia imunosupresoare concomitentă sau imunodeficiența poate afecta răspunsul imunologic la vaccin.
- 2) Nu a fost studiată administrarea concomitentă a SKYCellflu Quadrivalent cu alte vaccinuri. Dacă vaccinarea concomitentă nu poate fi evitată, injecțiile trebuie administrate în locuri diferite, iar pacienții trebuie informați cu privire la posibilele creșteri ale severității reacțiilor adverse datorate administrării concomitente.
- 3) După vaccinarea antigripală au fost observate rezultate fals pozitive la testele serologice folosind metoda ELISA de detectare a anticorpilor împotriva HIV 1, hepatitei C și mai ales HTLV 1. Tehnica Western Blot poate infirma rezultatele fals pozitive și poate confirma rezultate adevărate. Reacțiile fals pozitive tranzitorii se pot datora răspunsului IgM la vaccin.
- 4) Terapia imunosupresoare (radioterapie, agent antimetabolic, agent alchilant, agent citotoxic și doze suprafiziologice de corticosteroizi) poate reduce răspunsul imunologic la vaccinul gripal.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Siguranța SKYCellflu Quadrivalent la femeile gravide și la femeile care alăptează nu a fost evaluată în studiile clinice.

Sarcina

Nu s-au observat efecte adverse directe și/sau indirecte legate de toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării în studiile la animale. Din cauza consecințelor infecției gripale la femeile însărcinate, OMS recomandă vaccinarea femeilor însărcinate.

Decizia despre imunizarea gravidelor va fi luată individual de către medic, ținând cont de riscul de infectare cu gripă și posibilele complicații ale infecției gripale. Sunt disponibile seturi de date de siguranță mai mari referitoare la utilizarea vaccinului în al doilea sau al treilea trimestru, comparativ cu primul trimestru; cu toate acestea, datele provenite din utilizarea vaccinurilor gripale la nivel mondial nu indică niciun efect nefavorabil asupra fătului sau mamei care să poată fi atribuit vaccinului.

Sau

Nu s-au observat efecte adverse directe și/sau indirecte legate de toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării în studiile la animale. SKYCellflu Quadrivalent trebuie administrat femeilor gravide și femeilor aflate la vârstă fertilă numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

Deoarece nu se cunoaște dacă SKYCellflu Quadrivalent este excretat în laptele matern, se recomandă prudență atunci când SKYCellflu Quadrivalent este administrat unei mame care alăptează.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date despre fertilitatea umană. Datele pe animale nu au arătat efecte asupra fertilității feminine. Fertilitatea masculină nu a fost evaluată la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca vaccinul să producă un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța SKYCellflu Quadrivalent a fost evaluată printr-un studiu clinic de fază I/II și trei studii clinice de fază III. Au fost efectuate patru studii clinice pe oameni cu SKYCellflu Quadrivalent, iar siguranța a fost evaluată în setul de analiză a siguranței de 1506 subiecți care au fost înrolați și au primit vaccinul cu SKYCellflu Quadrivalent. Din 1506 subiecți care au primit SKYCellflu Quadrivalent, 449 de subiecți sugari sănătoși, 255 de subiecți pediatrici sănătoși și 802 subiecți adulți sănătoși au primit 0,5 ml. Evaluările de siguranță au fost efectuate pentru toți subiecții în primele 3 săptămâni pentru adulți sau 4 săptămâni pentru subiecții pediatrici, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani după vaccinare. EAS au fost colectate pe parcursul a șase luni de urmărire, cu excepția a 449 de subiecți cu vârste cuprinse între 6 și 35 de luni a căror EAS a fost colectată la 1 lună după vaccinare.

Rezumatul reacțiilor adverse

- 1) Reacție locală: pot apărea reacții adverse, inclusiv sensibilitate la locul injectării, durere, eritem/roșeață și indurație/tumefiere; Aceste reacții dispar de obicei instantaneu.
- 2) Reacție sistemică: după vaccinare pot apărea reacții sistemice, inclusiv mialgie, oboseală/stare generală de rău, cefalee, diaree și vărsături; Aceste reacții dispar de obicei în 3-4 zile.
- 3) Encefalomielită: rareori este raportată encefalomielită acută diseminată (ADEM). Febra, cefaleea, convulsiile, tulburările motorii, tulburările cognitive etc. pot apărea în general în decurs de 2 săptămâni de la vaccinare. În caz de suspiciune de ADEM, diagnosticul trebuie confirmat prin RMN și trebuie administrat tratamentul corespunzător..
- 4) În cazuri foarte rare, pot apărea reacții alergice și șoc anafilactic.
- 5)
- 6) Pot apărea tulburări sistemice și locale de scurtă durată ale sistemului nervos central. În acest caz, poate fi crescută sensibilitatea la iritanți sau durere. Au fost raportate afecțiuni inflamatorii ale vaselor sanguine, creierului și sistemului nervos (inclusiv sindromul Guillain-Barré), care duc la paralizie, dureri neuropatice, hemoragii și hemoragii interne.
- 7) Siguranța SKYCellflu Quadrivalent a fost evaluată într-un studiu la care au participat 449 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 35 de luni, 255 de copii cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani și 802 adulți cu vârste ≥ 19 ani. În cadrul studiului s-au obținut următoarele informații privind reacțiile adverse. Reacții adverse după vaccinare au fost observate la 701 din 1506 pacienți (46,55 %). Frecvența apariției acestora a fost de 50,11 % la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 luni, 46,27 % la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani, 49,00 % la adulții cu vârsta cuprinsă între 19 și 59 ani și 26,14 % la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani.

(1) Mai jos este prezentată lista reacțiilor adverse raportate la cerere, observate în decurs de 7 zile după vaccinarea cu SKYCellflu Quadrivalent.

		Total (n = 1.506)	6 până la 35 de luni (n=449)	3 până la 18 ani (n = 255)	19 până la 59 de ani (n = 649)	$\geq$ vârsta de 60 de ani (n = 153)
Reacție locală	Sensibilitate	25.68%	20.27%	37,68% ¹	32.20%	8.50%
	Durere	24.77%		30.59%	29.28%	9.15%
	Eritem/roșeață	14,54%	27.39%	19.61%	6.47%	2.61%
	Indurare / tumefiere	6,11%	10.69%	11.37%	2.16%	0.65%
Reacție sistemică	Mialgie ²	14.10%	-	11.37%	16.02%	10.46%
	Oboseală/stare generală de rău ³	11.61%	-	7.77%	13.71%	7.84%
	Cefalee	7.57%	-	5.49%	8.94%	5.23%

	Diaree ⁴	1,84%	-	0.00%	2.31%	0.65%
	Vărsături ⁴	0,57%	-	0.00%	0.62%	0.65%
	Plâns anormal/iritabilitate ⁵	12,60%	16.26%	3.76%	-	-
	Somnolență/slăbiciune ⁵	10,39%	12.69%	4.84%	-	-
	Febră	2,39%	7.57%	0.39%	0.15%	0.00%
	Artralgie ⁶	2.15%	-	2,15%	-	-

¹Raportat la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani (n=69). ²Raportat la pacienții cu vârsta ≥ 3 ani (n = 1057). ³Raportat la pacienții cu vârsta ≥ 5 ani (n = 1008). ⁴Raportat la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani (n = 871). ⁵Raportat la pacienții cu vârsta <12 ani (n=635). ⁶Raportat la pacienții cu vârsta ≥ 3 și < 12 ani (n = 186).

(2) Aceste reacții adverse raportate spontan au fost înregistrate în decurs de 21 de zile (la adulți) și 28 de zile (la copii) după vaccinarea cu SKYCellflu Quadrivalent la 35 din 1506 pacienți (2,32 %). Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost cele asociate cu sistemul respirator, la 14 pacienți (0,93 %). Mai jos este prezentată lista reacțiilor adverse observate pe parcursul întregii perioade de studiu.

(Mai puțin frecvente: 0,1 până la $<5\%$, Rare: $<0,1\%$)

Categorie	Frecvență	
	Mai puțin frecvent	Rare
<u>Sistemul respirator</u>	Rinofaringită, infecții ale căilor respiratorii superioare, rinoree	Faringită, tuse, angină herpetică
<u>Tulburări gastrointestinale</u>	Diaree	Dispepsie, vărsături, pierdere a apetitului alimentar
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Febră	Prurit la nivelul locului de injectare/ căldură la nivelul locului de injectare
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Erupții cutanate	Eczeme, exantem viral
<u>Sistemul musculo-scheletic</u>	Mialgie	
<u>Sistem nervos</u>		Parestezii
<u>Tulburări oculare</u>		Secreții oculare

(3) La 20 din 1506 pacienți au fost înregistrate 21 de reacții adverse grave în decurs de 6 luni după administrarea SKYCellflu Quadrivalent. În același timp, 449 de pacienți care au primit o doză de 0,5 ml la vârsta cuprinsă între 6 și 35 de luni după naștere au fost monitorizați timp de 1 lună după vaccinare. Au fost înregistrate următoarele reacții adverse: 2 cazuri de gastroenterită, 2 cazuri de pneumonie, 2 cazuri de pneumonie micoplasmică, 1 caz de bronșită acută, 1 caz de durere abdominală acută, 1 caz de faringită acută, 1 caz de pneumonie bacteriană, 1 caz de bronhopneumonie, 1 caz de respirație șuierătoare de natură virală, 1 caz de gastroenterită acută, 1 caz de diverticulită, 1 caz de fractură de încheietură, 1 caz de abces dentar, 1 caz de hipertrofie benignă a prostatei, 1 caz de deviere a septului nazal, 1 caz de neoplasm benign al glandei mamare, 1 caz de hemoragie cerebrală, 1 caz de enurezis. Toate acestea au fost recunoscute ca nefiind asociate cu administrarea preparatului SKYCellflu Quadrivalent, cu excepția unui caz de faringită acută.

8) Supravegherea post-marketing

(1) Pe parcursul unei perioade de 4 ani de monitorizare post-marketing, în rândul a 655 de subiecți adulți cu vârsta de 19 ani și peste, frecvența apariției reacțiilor adverse, care nu au fost neapărat asociate cu administrarea vaccinului, a fost de 6,87 % (45 din 655 de subiecți, 69 de cazuri). Nu au fost raportate cazuri de evenimente adverse grave sau reacții adverse grave la medicamente. În plus, mai jos este prezentată o listă a reacțiilor adverse neprevăzute și a reacțiilor adverse neprevăzute la medicamente, în funcție de frecvența apariției acestora.

		Frecvența apariției unor evenimente adverse neașteptate, care nu sunt neapărat legate de administrarea vaccinului, a fost de 1,68 % (11 din 655 de subiecți, 16 cazuri).	Frecvența apariției reacțiilor adverse neașteptate, care ar fi putut fi consecința administrării acestui vaccin, a fost de 0,76 % (5 din 655 de subiecți, 6 cazuri).
Mai puțin frecvente (0,1 până la <5%)	<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	Tuse, durere orofaringiană, tulburări respiratorii, rinită alergică	Tuse, durere orofaringiană
	<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Amețeli	Amețeli
	<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Boala asemănătoare gripei	Boala asemănătoare gripei
	<u>Infecții și infestări</u>	Sinuzită acută, amigdalită, traheobronșită	
	<u>Tulburări gastrointestinale</u>	Gastrită	
	<u>Leziuni, intoxicații și complicații ale procedurilor</u>	Hematom, excoriații, arsuri termice	

(2) Pe parcursul unei perioade de 4 ani de monitorizare post-marketing, în rândul a 603 subiecți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani, frecvența apariției reacțiilor adverse, care nu au fost neapărat asociate cu administrarea vaccinului, a fost de 18,57% (112 din 603 de subiecți, 222 de cazuri). Nu au fost raportate cazuri de evenimente adverse grave sau reacții adverse grave la medicamente. În plus, mai jos este prezentată o listă a reacțiilor adverse neprevăzute și a reacțiilor adverse neprevăzute la medicamente, în funcție de frecvența apariției acestora.

		Frecvența apariției unor evenimente adverse neașteptate, care nu sunt neapărat legate de administrarea vaccinului, a fost de 5,47% (33 din 603 subiecți, 44 cazuri)	Frecvența apariției reacțiilor adverse neașteptate, care ar fi putut fi consecința administrării acestui vaccin, a fost de 0,50% (3 din 603 subiecți, 3 cazuri)
Mai puțin frecvente (≥0,1% până la <1%)	<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	Astenie	Astenie
	<u>Infecții și infestări</u>	Conjunctivită, bronșiolită, crup infecțios, impetigo, laringită	
	<u>Tulburări gastrointestinale</u>	Enterită, constipație	
	<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	Obstrucție nazală, rinită alergică	
	<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	Urticarie	
Comun (≥1% până la <10%)	<u>Infecții și infestări</u>	Bronșită	

(3) Pe parcursul unei perioade de 4 ani de monitorizare post-marketing, în rândul a 612 subiecți sugari și copii mici cu vârste cuprinse între 6 și 35 de luni (în perioada 12 iunie 2020 - 11 iunie 2024), frecvența apariției reacțiilor

adverse a fost de 37,58% (230/612 persoane, 635 de cazuri), indiferent de legătura cauza-efect cu vaccinul. În plus, au fost raportate reacții adverse grave la 0,98% dintre participanți (6/612 persoane, 6 cazuri), care nu au fost neapărat asociate cu administrarea vaccinului. Nu au fost raportate cazuri de evenimente adverse grave sau reacții adverse grave la medicamente. În plus, mai jos este prezentată o listă a reacțiilor adverse neprevăzute și a reacțiilor adverse neprevăzute la medicamente, în funcție de frecvența apariției acestora.

		Reacțiilor adverse severe s-a raportat la 0% subiecți (0 din 612 subiecți, 0 cazuri)	Reacțiilor adverse neașteptate s-a raportat la 0,98% subiecți (6 din 612 subiecți, 6 cazuri)
Mai puțin frecvente (≥0,1% până la <1%)	<i>Simptome, semne și rezultate anormale ale investigațiilor clinice și de laborator, neclasificate altundeva</i>		Scăderea temperaturii corpului
	<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Erupție cutanată la nivelul locului de injectare
	<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Dermatita de contact, prurit, eritem

(4) În cadrul noii revizuirii, s-a efectuat o evaluare complexă a reacțiilor adverse pe baza rapoartelor din noua revizuire și a rapoartelor spontane legate de SKYCellflu prin compararea acestor date cu toate datele disponibile în Coreea privind reacțiile adverse pentru toate medicamentele autorizate (pentru perioada cuprinsă între 1989 - 30 septembrie 2020). În urma comparării reacțiilor adverse semnificative din punct de vedere statistic asociate cu utilizarea acestui vaccin și a reacțiilor adverse asociate cu utilizarea tuturor celorlalte medicamente, au fost identificate următoarele reacții adverse noi.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: frisoane, formarea de vânătăi la locul vaccinării.

4.9 Supradozaj

Este puțin probabil ca supradozajul să aibă vreun efect nedorit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin gripal, cod ATC: J07BB02

Eficacitatea SKYCellflu Quadrivalent este susținută de datele de imunogenitate dintr-un studiu clinic de fază I/II și trei studii clinice de fază III. Imunogenitatea a fost evaluată pe baza ratei de seroprotecție, a ratei de seroconversie, GMR (Geometric Mean Ratio) și GMT (Geometric Average Titer), în care au fost calculate folosind titrurile de anticorpi HI (inhibarea hemaglutinării) înainte și post-vaccinare. Pe parcursul studiilor clinice de fază III, imunogenitatea a fost evaluată la un total de 1.435 de subiecți care au finalizat studiul clinic fără încălcări majore ale protocolului. Datele obținute de la 1.435 de subiecți cărora li s-a administrat SKYCellflu Quadrivalent au fost următoarele.

Adulți și vârstnici cu vârsta de 19 ani sau mai mult

Imunogenitatea a fost evaluată la 1.495 de subiecți (grupul de testare: 748 de subiecți, grupul de control 1: 371 de subiecți, grupul de control 2: 376 de subiecți) incluși în studiul per protocol (PPS) și au fost îndeplinite criteriile de eficacitate predeterminate pentru acest vaccin și au fost îndeplinite și criteriile de non-inferioritate și superioritate.

Evaluare	Criteriul final de eficacitate	Grupul de testare	Grupul de control 1	Grupul de control 2
19- 59 de ani (Grupul de testare: 596 subiecți, grupul de control 1: 297 de subiecți, Grupul de control 2: 303 subiecte)	SPR1) [Î 95%]	A/H1N1: 98,32% [97,29, 99,35] A/H3N2: 99,50% [98,93, 100,00] B/Y: 98,49% [97.51, 99.47] B/V: 99,16% [98.43, 99.89]	A/H1N1: 97,31% [95,47, 99,15] A/H3N2: 99,66% [99,00, 100,00] B/Y: 99,66% [99.00, 100.00] B/V: 95,96% [93.72, 98.20]	A/H1N1: 99,01% [97,90, 100,00] A/H3N2: 100,00% [100,00, 100,00] B/Y: 94,06% [91.40, 96.72] B/V: 97,36% [95.55, 99.16]
	SCR2) [Î 95%]	A/H1N1: 52,35% [48,34, 56,36] A/H3N2: 53,52% [49,52, 57,53] B/Y: 43,79% [39.81, 47.78] B/V: 54,70% [50.70, 58.69]	A/H1N1: 54,21% [48,54, 59,88] A/H3N2: 48,15% [42,47, 53,83] B/Y: 36,36% [30.89, 41.83] B/V: 38,72% [33.18, 44.26]	A/H1N1: 51,82% [46,19, 57,44] A/H3N2: 46,53% [40,92, 52,15] B/Y: 24,09% [19.28, 28.91] B/V: 50,83% [45.20, 56.45]
	GMR3) [Î 95%]	A/H1N1: 4,83±4,33 [4,29, 5,43] A/H3N2: 3,80±3,28 [3,45, 4,18] B/Y: 3,21±2,88 [2.95, 3.50] B/V: 4,08±3,01 [3.73, 4.46]	A/H1N1: 5,49±4,27 [4,66, 6,48] A/H3N2: 3,58±3,46 [3,11, 4,13] B/Y: 2,68±2,62 [2.40, 2.99] B/V: 2,75±2,55 [2.47, 3.06]	A/H1N1: 4,68±4,20 [3,98, 5,51] A/H3N2: 3,38±3,39 [2,95, 3,88] B/Y: 2,00±1,95 [1.86, 2.16] B/V: 3,72±2,99 [3.29, 4.21]
60 de ani și peste (Grupul de testare: 152 de subiecți, grupul de control 1: 74 de subiecți, Grupul de control 2: 73 de subiecte)	SPR [Î 95%]	A/H1N1: 92,76% [88,64, 96,88] A/H3N2: 98,68% [96,87, 100,00] B/Y: 94,08% [90.33, 97.83] B/V: 96,05% [92.96, 99.15]	A/H1N1: 95,95% [91,45, 100,00] A/H3N2: 98,65% [96,02, 100,00] B/Y: 94,59% [89.44, 99.75] B/V: 87,84% [80.39, 95.28]	A/H1N1: 94,52% [89,30, 99,74] A/H3N2: 100,00% [100,00, 100,00] B/Y: 94,52% [89.30, 99.74] B/V: 98,63% [95.96, 100.00]
	SCR [Î 95%]	A/H1N1: 52,63% [44,69, 60,57] A/H3N2: 42,11% [34,26, 49,95] B/Y: 43,42% [35.54, 51.30] B/V: 59,87% [52.08, 67.66]	A/H1N1: 45,95% [34,59, 57,30] A/H3N2: 37,84% [26,79, 48,89] B/Y: 37,84% [26.79, 48.89] B/V: 60,81% [49.69, 71.93]	A/H1N1: 43,84% [32,45, 55,22] A/H3N2: 45,21% [33,79, 56,62] B/Y: 27,40% [17.17, 37.63] B/V: 60,27% [49.05, 71.50]
	GMR [Î 95%]	A/H1N1: 4,07±3,19 [3,39, 4,90] A/H3N2: 3,27±3,39 [2,69, 3,97] B/Y: 2,99±2,44 [2.59, 3.44]	A/H1N1: 4,56±4,11 [3,31, 6,29] A/H3N2: 2,94±3,68 [2,18, 3,95] B/Y: 2,83±2,81 [2.23, 3.58]	A/H1N1: 3,89±4,18 [2,80, 5,40] A/H3N2: 2,84±2,65 [2,27, 3,55] B/Y: 2,06±2,08 [1.74, 2.44]

Evaluare	Criteriul final de eficacitate	Grupul de testare	Grupul de control 1	Grupul de control 2
		B/V: 4,61±2,79 [3.91, 5.42]	B/V: 4,69±2,75 [3.73, 5.90]	B/V: 4,70±3,13 [3.62, 6.11]
Evaluarea non-inferiorității sau superiorității în compararea medicamentelor de control	Raportul GMT post-vaccinare ajustat cu GMT4 înainte de vaccinare). (grup de control GMT/grup de testare GMT) [Î 95%]	A/H1N1: 1,02 [0,94, 1,10] A/H3N2: 0,94 [0,87, 1,01] B/Y: (grupa de control 1) 0,88 [0,82, 0,95], (grupa de control 2) 0,75 [0,70, 0,81] B/V: (grupa de control 1) 0,75 [0,69, 0,81], (grupa de control 2) 0,90 [0,83, 0,97]		
	Marja SCR (grup de control SCR - grup de testare SCR) [Î 95%]	A/H1N1: -1,00 [-6,07, 4,06] A/H3N2: -5,02 [-10,08, 0,04] B/Y: (grupa de control 1) -7,06 [-13,12, -1,00], (grupa de control 2) -18,98 [-24,61, -13,36] B/V: (grupa de control 1) -12,62 [-18,79, -6,45], (grupa de control 2) -3,09 [-9,26, 3,09]		

- 1) SPR (rata de seroprotecție): Proporția subiecților cu titruri HI post-vaccinare de $\geq 1:40$
- 2) SCR (rata de seroconversie): Proporția de subiecți care îndeplinesc una dintre următoarele condiții;
 - A. Dacă titrul HI pre-vaccinare a fost $< 1:10$, subiecții care au obținut un titru HI $\geq 1:40$ după vaccinare
 - B. Dacă titrul HI înainte de vaccinare a fost $\geq 1:10$, subiecții cu o creștere de cel puțin 4 ori a titrului HI
- 3) GMR (Raport mediu geometric): Raportul de pliere medie geometric al creșterii medii a titrului HI la post-vaccinare comparativ cu pre-vaccinare.
- 4) GMT (titrul mediu geometric): titrul mediu de anticorpi pentru un grup de subiecți

Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani

Imunogenitatea a fost evaluată la 314 subiecți (grupul de testare: 253 de subiecți, grupul de control: 61 de subiecți) incluși în PPS și au fost îndeplinite criteriile de eficacitate predeterminate pentru acest medicament.

Subiectul evaluării	Criterii finale de eficacitate	Grupul de testare	Grupul de control
3 până la 8 ani	SPR [Î 95%]	A/H1N1: 100,00% [97.11, 100.00] A/H3N2: 100,00% [97.11, 100.00] B/Y: 90,48% [83,95, 94,98] B/V: 92,86% [86,87, 96,68]	A/H1N1: 100,00% [88.43, 100.00] A/H3N2: 100,00% [88.43, 100.00] B/Y: 90,00% [73,47, 97,89] B/V: 76,67% [57,72, 90,07]

Subiectul evaluării	Criterii finale de eficacitate	Grupul de testare	Grupul de control
	SCR [Î 95%]	A/H1N1: 53,97% [45,27, 62,67] A/H3N2: 50,00% [41,27, 58,73] B/Y: 68,25% [60,13, 76,38] B/V: 61,90% [53,43, 70,38]	A/H1N1: 50,00% [32,11, 67,89] A/H3N2: 46,67% [28,81, 64,52] B/Y: 56,67% [38,93, 74,40] B/V: 20,00% [5,69, 34,31]
	GMR [Î 95%]	A/H1N1: 3,43±2,50 [2,92, 4,03] A/H3N2: 2,56±2,17 [2,23, 2,94] B/Y: 4,72±2,31 [4,07, 5,47] B/V: 4,07±2,50 [3,46, 4,78]	A/H1N1: 2,89±2,15 [2,17, 3,85] A/H3N2: 2,58±1,85 [2,05, 3,25] B/Y: 4,00±2,16 [3,00, 5,34] B/V: 2,24±2,17 [1,68, 3,00]
9 până la 18 ani	SPR [Î 95%]	A/H1N1: 100,00% [97,14, 100,00] A/H3N2: 100,00% [97,14, 100,00] B/Y: 100,00% [97,14, 100,00] B/V: 95,28% [90,00, 98,25]	A/H1N1 96,77% [83,30, 99,92] A/H3N2 100,00% [88,78, 100,00] B/Y 100,00% [88,78, 100,00] B/V 83,87% [66,27, 94,55]
	SCR [Î 95%]	A/H1N1: 50,39% [41,70, 59,09] A/H3N2: 47,24% [38,56, 55,93] B/Y: 49,61% [40,91, 58,30] B/V: 43,31% [34,69, 51,92]	A/H1N1 67,74% [51,29, 84,20] A/H3N2 58,06% [40,69, 75,44] B/Y 54,84% [37,32, 72,36] B/V 22,58% [7,86, 37,30]
	GMR [Î 95%]	A/H1N1: 2,98±2,50 [2,54, 3,50] A/H3N2: 2,53±2,27 [2,19, 2,92] B/Y: 3,11±2,28 [2,69, 3,60] B/V: 3,01±2,29 [2,60, 3,48]	A/H1N1 5,35±3,18 [3,50, 8,18] A/H3N2 2,86±2,22 [2,13, 3,83] B/Y 3,34±2,58 [2,36, 4,73] B/V 2,00±2,32 [1,47, 2,72]

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 35 de luni

Imunogenitatea a fost evaluată la 653 de subiecți (grupul de testare: 434 de subiecți, grupul de control: 219 subiecți) incluși în PPS, și au fost îndeplinite criteriile de eficacitate predeterminate pentru acest medicament și au fost îndeplinite și criteriile de non-inferioritate și superioritate.

Subiectul evaluării	Criterii finale de eficacitate	Grupul de testare	Grupul de control
6 luni până la 35 de luni	SPR [Î 95%]	A/H1N1: 95,16% [93,14, 97,18] A/H3N2: 95,85% [93,98, 97,73] B/Y: 59,68% [55,06, 64,29] B/V: 52,53% [47,84, 57,23]	A/H1N1: 93,15% [89,81, 96,50] A/H3N2: 94,52% [91,51, 97,53] B/V: 42,92% [36,37, 49,48]
	SCR [Î 95%]	A/H1N1: 87,56% [84,45, 90,66] A/H3N2: 87,56% [84,45, 90,66] B/Y: 57,83% [53,19, 62,48] B/V: 51,38% [46,68, 56,08]	A/H1N1: 85,84% [81,23, 90,46] A/H3N2: 89,50% [85,44, 93,56] B/V: 42,92% [36,37, 49,48]
	GMR [Î 95%]	A/H1N1: 13,43±3,27 [12,01, 15,02] A/H3N2: 12,00±2,94 [10,84, 13,29] B/Y: 6,11±2,79 [5,54, 6,73] B/V: 4,89±2,82 [4,44, 5,39]	A/H1N1: 12,54±3,05 [10,81, 14,55] A/H3N2: 17,02±3,15 [14,61, 19,83] B/V: 4,57±2,87 [3,97, 5,25]

Raportul GMT post-vaccinare (grup de control GMT/grup de testare GMT) [Î 95%]	A/H1N1: 1,09 [0,95, 1,27] A/H3N2: 1,31 [1,13, 1,52] B/V: 0,93 [0,78, 1,10]
Marja SCR (grup de control SCR - grup de testare SCR) [Î 95%]	A/H1N1: -1,71 [-7,28, 3,85] A/H3N2: 1,94 [-3,17, 7,05] B/V: -8,46 [-16,53, -0,39]

În concluzie, rezultatele imunogenității a patru studii clinice sugerează că SKYCellflu Quadrivalent are un profil de imunogenitate satisfăcător pentru toate cele patru tulpini (A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata și B/Victoria).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu se aplică.

5.3 Date de siguranță preclinică

Datele nonclinice nu evidențiază niciun risc special pe baza studiilor convenționale de toxicitate pentru doze repetate. SKYCellflu Quadrivalent a fost bine tolerat și imunogen la iepuri și șoareci. Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate la șoareci, nu a existat nicio dovadă de toxicitate sistemică, iar vaccinul a fost bine tolerat la nivel local.

Nu s-au observat dovezi de toxicitate asupra reproducerii sau dezvoltării într-un studiu în care doza umană a fost administrată înainte și în timpul gestației la șobolani femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Clorură de potasiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Fosfat disodic dihidrat
Clorură de magneziu hexahidrată
Clorură de calciu dihidrat
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Valabilitate

12 luni

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperatura 2°C – 8°C, în cutie pentru a fi protejată de lumină. A nu se congela.
Nu utilizați vaccinul dacă conținutul a fost congelat, deoarece poate provoca modificări ale calității produsului.

6.5 Natura și conținutul recipientului

Suspensie de 0,5 ml în seringi preumplute (sticlă de tip I) cu dop de piston (bromobutil)
Dimensiunile ambalajului: Un ambalaj conținând seringi preumplute N5X2, fiecare cu ac.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări

- 1) Inspectați vizual vaccinul pentru orice particule sau modificări ale aspectului fizic înainte de administrare.
- 2) Înainte de a administra o doză de vaccin, agitați bine vaccinul până când se obține o soluție incoloră sau opalescentă. Nu utilizați vaccinul în cazul în care se observă vreo anomalie.
- 3) Scoateți vaccinul din frigider și lăsați să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Agitați bine pentru a obține o soluție omogenă înainte de utilizare (condițiile de depozitare sunt de 2°C până la 8°C la frigider).
- 4) La depozitarea pe termen lung, vaccinul poate prezenta o ușoară agregare. Acest lucru nu indică o calitate anormală și este ușor de resuspendat prin agitarea vaccinului.
- 5) Nu administrați SKYCellflu Quadrivalent prin injecție intravenoasă.
- 6) Brațul lateral este locul tipic de administrare și trebuie dezinfectat cu etanol sau tinctură de iod înainte de administrare. În plus, se recomandă evitarea repetării vaccinării în același loc.

Orice medicament neutilizat sau alte deșeuri trebuie eliminate în conformitate cu normele locale pentru eliminarea produselor de această natură.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

SK bioscience Co., Ltd.
310 Pangyo-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do
Republica Coreea

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

30967

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

05.02.2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>