

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**HAVRIX Adult**, zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, inaktywowana, adsorbowana

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (1 ml) zawiera:

Wirus zapalenia wątroby typu A, szczep HM175 (inaktywowany)<sup>1,2</sup>      nie mniej niż 1440 jednostek ELISA

<sup>1</sup> namnażany w hodowli ludzkich komórek diploidalnych MRC-5

<sup>2</sup> adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym      0,5 mg Al<sup>3+</sup>

Ta szczepionka zawiera 166 µg fenylalaniny na dawkę (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań

Biała, lekko nieprzejrzysta zawiesina

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionkę HAVRIX Adult stosuje się w celu uzyskania czynnej odporności przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (WZW A) u osób narażonych na zakażenie wirusem HAV.

Szczepionka nie chroni przed zapaleniem wątroby wywołanym przez inne wirusy, takie jak: HBV, HCV i HEV oraz inne czynniki mogące wywołać zapalenie wątroby.

W rejonach o niskiej lub średniej częstości występowania WZW typu A uodpornienie szczepionką HAVRIX Adult jest szczególnie zalecane u ludzi, którzy są lub mogą znaleźć się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia, do takich grup należą:

**Podróżujący.** Osoby udające się w obszary o wysokiej częstości występowania WZW typu A: Afryka, Azja, Kraje Basenu Morza Śródziemnego, Kraje Bliskiego Wschodu, Ameryka Środkowa i Południowa.

**Członkowie Sił Zbrojnych.** Z uwagi na zwiększone ryzyko zakażenia, uodpornienie czynne wskazane jest u wojskowych udających się na tereny endemiczne lub o niskim poziomie higieny.

**Osoby będące w grupie zwiększonego ryzyka na zakażenie wirusem HAV ze względu na narażenie zawodowe.** Pracownicy ambulatoriów, pielęgniarki, personel medyczny i personel pomocniczy szpitali i innych placówek służby zdrowia, szczególnie oddziałów gastroenterologicznych i pediatrycznych, pracownicy zakładu oczyszczania miasta, osoby związane bezpośrednio z produkcją i dystrybucją żywności.

**Homoseksualiści.**

**Osoby często zmieniające partnerów seksualnych.**

**Osoby chore na hemofilię.**

**Osoby narażone na częste zastrzyki.**

**Osoby mające kontakt z osobami zakażonymi.** Z uwagi na długi okres wydalania wirusa przez osoby zakażone zaleca się czynne uodpornianie osób mających z nimi kontakt.

**Osoby z przewlekłymi chorobami wątroby lub obciążone ryzykiem ich wystąpienia:** np. przewlekli nosiciele wirusa HBV i HCV oraz nadużywający alkoholu. Wirusowe zapalenie wątroby typu A pogarsza przebieg przewlekłej choroby wątroby.

**Osoby wymagające ochrony w ramach działań podejmowanych w celu opanowania epidemii WZW typu A lub ze względu na podwyższoną zapadalność na WZW typu A na danym rejonie.**

**Populacje o wysokiej częstości występowania WZW typu A** m.in.: Indianie Amerykańscy, Eskimosi, mieszkańcy rejonów epidemicznego występowania WZW typu A.

Osoby żyjące w regionach o wysokiej częstości występowania WZW typu A i (lub), które chorowały na wirusowe zapalenie wątroby typu A mogą być już na nie uodpornione. Wówczas szczepienie nie jest konieczne. W takich przypadkach przed podjęciem decyzji o szczepieniu należy rozważyć oznaczenie poziomu przeciwciał. Jednakże, jeśli nie jest to możliwe, obecność przeciwciał przeciw wirusowi HAV nie jest przeciwwskazaniem. HAVRIX Adult jest dobrze tolerowany zarówno przez seropozytywnych, jak i seronegatywnych pacjentów.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Szczepienie pierwotne*

Osoby w wieku 19 lat i starsze - 1 dawka HAVRIX Adult (1440 j. ELISA/ml) jako szczepienie pierwotne.

#### *Szczepienie uzupełniające*

W celu uzyskania długotrwałego działania ochronnego zalecane jest podanie dawki uzupełniającej szczepionki HAVRIX Adult w dowolnym czasie po szczepieniu pierwotnym (po 6 miesiącach do 5 lat, ale najlepiej w okresie 6 do 12 miesięcy ). Patrz punkt. 5.1 Właściwości farmakodynamiczne.

### Sposób podawania

Szczepionka HAVRIX Adult jest przeznaczona wyłącznie do podawania domięśniowego, w mięsień naramienny.

Jednakże u pacjentów z małopłytkowością i zaburzeniami krzepnięcia ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym dopuszcza się podskórne podanie szczepionki. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie ucisku w miejscu wstrzyknięcia (bez rozmasowania) przez co najmniej 2 minuty.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na neomycynę.

Nadwrażliwość po wcześniejszym podaniu szczepionki HAVRIX.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki HAVRIX Adult powinno być odroczone w okresie ostrych chorób przebiegających z gorączką. Łagodne infekcje nie są przeciwwskazaniem do podawania szczepionki.

Szczepionki nie należy podawać domięśniowo w mięsień pośladkowy, jak też podskórnie lub śródskórnio, gdyż takie drogi podawania mogą prowadzić do uzyskania niższego od ochronnego poziomu przeciwciał.

Jak dotąd nie wiadomo, czy szczepionka HAVRIX Adult może zapobiec wystąpieniu WZW typu A u osób zakażonych będących w okresie inkubacji wirusa.

U osób hemodializowanych oraz z obniżoną odpornością może nie dojść do wytworzenia ochronnego poziomu przeciwciał anti-HAV po pojedynczej dawce szczepionki, dlatego też pacjenci tacy mogą wymagać podania dodatkowych dawek szczepionki.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych w formie iniekcji, należy zawsze zapewnić możliwość podjęcia odpowiedniego leczenia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki. Z tego też powodu, osoba zaszczepiona powinna pozostawać pod kontrolą lekarza przez 30 minut od chwili iniekcji.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

HAVRIX Adult może być stosowany u pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Niecelowe jest podawanie szczepionki pacjentom, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A (anty-HAV) klasy IgG.

Obecność przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

**W żadnym przypadku szczepionki HAVRIX Adult nie należy podawać donaczyniowo.**

Ta szczepionka zawiera 166 mikrogramów fenyloalaniny w każdej dawce. Fenyloalanina może być szkodliwa dla pacjentów z fenyloketonurią, rzadką chorobą genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie usuwa jej w odpowiedni sposób.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu“.

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu“.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

HAVRIX Adult jest szczepionką inaktywowaną i jej równoczesne podawanie z innymi inaktywowanymi szczepionkami praktycznie nie ma wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną.

HAVRIX Adult może być stosowany jednocześnie z następującymi szczepionkami: szczepionką przeciw durowi brzuszemu, żółtej gorączce, cholercie (szczepionką do wstrzykiwań), tężcowi, szczepionką przeciw

odrze, śwince i różyczce i (lub) monowalentną szczepionką przeciw ospie wietrznej, lub szczepionką skojarzoną przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.

Jednoczesne podanie szczepionek przeciw durowi brzuszemu, żółtej gorączce, cholery (szczepionka do wstrzykiwań) lub tężcowi nie wpływa na skuteczność szczepienia szczepionką HAVRIX Adult.

Jednoczesne podanie szczepionki HAVRIX Adult oraz immunoglobulin nie wpływa na skuteczność szczepienia szczepionką HAVRIX Adult.

Jeśli zostanie uznane za niezbędne zastosowanie w tym samym czasie innych szczepionek lub immunoglobulin, to muszą one być podane w dwa różne miejsca za pomocą osobnych strzykawek.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie są dostępne odpowiednie dane kliniczne na temat stosowania szczepionki u kobiet w okresie ciąży ani badania na zwierzętach dotyczące wpływu na rozrodczość. Uważa się jednak, że tak jak w przypadku innych inaktywowanych szczepionek, ewentualne ryzyko uszkodzenia płodu jest znikome.

Mimo to w okresie ciąży szczepionkę HAVRIX Adult należy stosować w wyraźnie uzasadnionych przypadkach. Zaleca się wówczas przesunięcie szczepienia na drugi lub trzeci trymestr ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie są dostępne odpowiednie dane kliniczne na temat stosowania szczepionki u kobiet w okresie laktacji ani badania na zwierzętach. Z tego powodu zalecana jest ostrożność w stosowaniu szczepionki HAVRIX Adult u matek karmiących.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka HAVRIX Adult nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Przedstawiony profil bezpieczeństwa jest oparty na danych z badań klinicznych obejmujących ponad 5 300 osób.

Częstość występowania w odniesieniu do dawek określono jako:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

##### **• Dane pochodzące z badań klinicznych**

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zmniejszenie łaknienia

##### Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: drażliwość

##### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy  
Często: senność  
Niezbyt często: zawroty głowy  
Rzadko: osłabienie czucia, parestezje

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka

Rzadko: świąd

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból i zaczerwienienie w miejscu podania, uczucie zmęczenia

Często: złe samopoczucie, gorączka ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), reakcje w miejscu podania (takie jak stwardnienie lub obrzęk w miejscu podania)

Niezbyt często: choroba grypopodobna

Rzadko: dreszcze

#### • **Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu**

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne oraz podobne do choroby posurowiczej

#### Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki

#### Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń krwionośnych

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, pokrzywka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból stawów

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W trakcie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania. Działania niepożądane notowane po przedawkowaniu były zbliżone do występujących po podaniu właściwej dawki szczepionki.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, kod ATC J07BC02.

Szczepionka HAVRIX Adult przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (WZW A) jest jałową zawiesiną zawierającą inaktywowane formaldehydem i adsorbowane na wodorotlenku glinu wirusy zapalenia wątroby typu A (szczep wirusa HM175).

Wirusy są namnażane w ludzkich komórkach diploidalnych MRC-5. Przed ekstrakcją wirusów komórki są dokładnie płukane celem usunięcia składników podłoża. Zawiesinę wirusów otrzymuje się poprzez lizę komórek oraz oczyszczenie za pomocą ultrafiltracji i chromatografii żelowej. Wirusy inaktywuje się formaldehydem.

Szczepionka spełnia wymagania Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące produktów biologicznych.

Miano antygeny wirusowego w szczepionce oznaczane jest za pomocą testu ELISA.

Każda dawka szczepionki jest standaryzowana na zawartość antygeny wirusowego, która nie może być mniejsza niż 1440 jednostek ELISA w 1 ml zawiesiny.

Szczepionka HAVRIX Adult powoduje powstawanie odporności na zakażenie wirusem HAV poprzez indukcję produkcji swoistych przeciwciał anti-HAV.

#### *Odpowiedź immunologiczna*

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, serokonwersję osiągnęło 99% zaszczepionych osób po 30 dniach od podania pierwszej dawki szczepionki. W szczegółowych badaniach klinicznych, w których badano kinetykę odpowiedzi immunologicznej, wczesną i szybką serokonwersję po podaniu pojedynczej dawki szczepionki HAVRIX zaobserwowano: w 13. dniu u 79% zaszczepionych; w 15. dniu u 86,3% zaszczepionych; w 17. dniu u 95,2% zaszczepionych i w 19. dniu u 100% zaszczepionych. Okresy te są krótsze od średniego czasu inkubacji wirusowego zapalenia wątroby typu A wynoszącego 4 tygodnie (Patrz także punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

#### *Czas utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej*

W celu zapewnienia długotrwałej ochrony, dawka uzupełniająca szczepionki powinna zostać podana pomiędzy 6. a 12. miesiącem od szczepienia pierwotnego. W przeprowadzonych badaniach klinicznych, wszystkie zaszczepione osoby były seropozytywne po miesiącu od podania dawki uzupełniającej.

Jeśli jednak dawka uzupełniająca nie została podana pomiędzy 6 a 12 miesiącem od szczepienia pierwotnego, można ją podać w okresie do 5 lat od szczepienia pierwotnego. W badaniach porównawczych, dawka uzupełniająca podana w okresie do 5 lat od szczepienia pierwotnego indukowała powstanie przeciwciał na podobnym poziomie jak dawka uzupełniająca podana w okresie 6 do 12 miesięcy od szczepienia pierwotnego.

Długotrwała obecność we krwi przeciwciał anti-HAV po dwóch dawkach szczepionki HAVRIX podanych w odstępie od 6 do 12 miesięcy była przedmiotem badań. Dane dostępne po 17 latach pozwalają przewidywać, że co najmniej 95% oraz 90% zaszczepionych osób pozostanie seropozytywne (>15mj.m./ml) odpowiednio 30 i 40 lat po szczepieniu (patrz Tabela 1.).

Tabela 1. Przewidywany odsetek osób zaszczepionych ze stężeniem przeciwciał anty-HAV  $\geq 15$  mj.m./ml przy 95% przedziale ufności w badaniach HAV-112 i HAV-123.

rok	$\geq 15$ mj.m./ml	95% CI	
		LL*	UL**
<b>Prognoza na podstawie wyników badania HAV-112</b>			
25	97,69%	94,22%	100%
30	96,53%	92,49%	99,42%
35	94,22%	89,02%	98,93%
40	92,49%	86,11%	97,84%
<b>Prognoza na podstawie wyników badania HAV-123</b>			
25	97,22%	93,52%	100%
30	95,37%	88,89%	99,07%
35	92,59%	86,09%	97,22%
40	90,74%	82,38%	95,37%

\*LL (Lower limit) – dolny limit

\*\* UL (Upper limit) – górny limit

Aktualnie dostępne dane wskazują, że pacjentom z prawidłową odpornością zaszczepionym dwoma dawkami szczepionki HAVRIX, nie ma potrzeby podawania dawki przypominającej.

#### *Skuteczność szczepionki HAVRIX w opanowywaniu lokalnych epidemii*

Skuteczność szczepionki HAVRIX była oceniana w ogniskach zachorowań na zapalenie wątroby typu A, które występowały w różnych społecznościach (na Alasce, w Słowacji, USA, Wielkiej Brytanii, Izraelu, we Włoszech). Badania te wykazały, że szczepienie szczepionką HAVRIX pozwoliło opanować te ogniska zachorowań. Zaszczepienie 80% populacji prowadziło do wygaśnięcia ognisk zachorowań w ciągu 4 do 8 tygodni.

#### *Wpływ masowego szczepienia na częstość występowania zachorowań*

Zaobserwowano mniejszą częstość występowania wirusowego zapalenia wątroby typu A w krajach, w których wprowadzono 2-dawkowy cykl szczepienia u dzieci w drugim roku życia:

- W Izraelu, w dwóch badaniach retrospektywnych opartych na analizie bazy danych wykazano 88% i 95% spadek zachorowalności na WZW typu A w całej populacji, odpowiednio po 5 i 8 latach po wprowadzeniu tego programu szczepień. Również dane pochodzące z Krajowego Nadzoru Epidemiologicznego Izraela wskazują na 95% spadek częstości występowania wirusowego zapalenia wątroby typu A w porównaniu z okresem sprzed wprowadzeniem szczepień.
- W Panamie, badanie retrospektywne oparte na analizie bazy danych wykazało 90% spadek liczby zgłaszanych przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu A w zaszczepionej populacji oraz 87% spadek w całej populacji po 3 latach od wprowadzenia programu szczepień. W czwartym roku od wprowadzenia programu szczepień, w szpitalach pediatrycznych w mieście Panama, wśród przyjętych pacjentów nie potwierdzono ani jednego przypadku ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu A.
- Zaobserwowany w obu krajach spadek zachorowalności na wirusowe zapalenie wątroby typu A w całej populacji (szczepionych i nieszczepionych) świadczy o występowaniu odporności zbiorowiskowej (ang. herd immunity).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ssaki naczelne eksponowane na zakażenie heterologicznym szczepem wirusa HAV szczepiono 2 dni po ekspozycji. To poekspozycyjne szczepienie zapewniało ochronę wszystkim zwierzętom.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Polisorbat 20  
Aminokwasy do wstrzykiwań (w tym fenyloalanina)  
Sodu wodorofosforan  
Potasu dwuwodorofosforan  
Sodu chlorek  
Potasu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

Adsorbent patrz punkt 2.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Szczepionki HAVRIX Adult nie należy mieszać z innymi szczepionkami lub immunoglobulinami w tej samej strzykawce.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Jeżeli szczepionka ulegnie zamrożeniu nie należy jej podawać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Badania stabilności wskazują, że szczepionka HAVRIX Adult zachowuje stabilność w temperaturze do 25°C przez 3 doby. Dane te mogą posłużyć jako wskazówka dla wykwalifikowanego personelu medycznego wyłącznie w przypadku gdy dojdzie do tymczasowego odchylenia od wskazanych warunków termicznych przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1 fiolka po 1 ml (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej) w tekturowym pudełku.

1 ampułko-strzykawka z igłą po 1 ml (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej) w tekturowym pudełku.

1 ampułko-strzykawka po 1 ml (ze szkła typu I) z zatyczką tłoka (z gumy butylowej), z igłą dołączoną do opakowania, w tekturowym pudełku.



## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

W trakcie przechowywania na dnie fiolki lub ampułko-strzykawki może pojawić się biały osad i przezroczysty, bezbarwny płyn powyżej. Przed podaniem szczepionkę należy obejrzyć pod kątem ewentualnej obecności ciał obcych i (lub) zmian fizycznych.

Przed użyciem należy wstrząsnąć fiolką lub ampułko-strzykawką w celu uzyskania lekko nieprzejrzystej, białej zawiesiny.

W wypadku zaobserwowania jakichkolwiek zmian, szczepionki nie należy podawać.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart, Belgia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/6588

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lutego 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**