

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TYAVAX, suspensión y solución para suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna antihepatitis A (inactivada, adsorbida) y vacuna antitifoidea de polisacárido

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La jeringa de doble cámara contiene 0,5 mililitros de vacuna antihepatitis A inactivada y 0,5 mililitros de vacuna antitifoidea de polisacárido que se mezclan antes de la administración.

Después de la reconstitución, 1 dosis (1 ml) contiene:

#### Contenido original de la suspensión:

Virus de la hepatitis A, cepa GBM (inactivados)<sup>1,2</sup>.....160 U<sup>3</sup>

<sup>1</sup> producidos en células diploides humanas (MRC-5)

<sup>2</sup> adsorbidos en hidróxido de aluminio, hidratado (0,3 miligramos de Al)

<sup>3</sup> en ausencia de una referencia estandarizada internacional, el contenido de antígeno se expresa utilizando una referencia interna

#### Contenido original de la solución:

Polisacárido capsular Vi (cepa Ty 2) de *Salmonella typhi*.....25 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

TYAVAX puede contener trazas de neomicina, que se utiliza durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y solución para suspensión inyectable en jeringa precargada.

La vacuna antihepatitis A inactivada es una suspensión blanca y turbia y la vacuna antitifoidea de polisacárido es una solución clara e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

TYAVAX está indicado para la inmunización activa simultánea frente a la fiebre tifoidea e infección por el virus de la hepatitis A, en personas a partir de los 16 años de edad.

TYAVAX debe ser administrado de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

#### 4.2. Posología y forma de administración

## Posología

La dosis recomendada para individuos de al menos 16 años de edad es de 1 mililitro de vacuna mezclada.

La protección inicial se obtiene con una dosis única de TYAVAX. Pueden no alcanzarse niveles protectores de anticuerpos hasta pasados 14 días desde la administración de la vacuna.

Para obtener protección a largo plazo frente a la infección causada por el virus de la hepatitis A, se debe administrar una segunda dosis (dosis de refuerzo) de una vacuna antihepatitis A inactivada. TYAVAX se puede utilizar para proporcionar una o las dos dosis de vacuna frente a la hepatitis A de la siguiente manera:

- En sujetos que han recibido una dosis de TYAVAX:
  - se debe administrar una dosis de vacuna monovalente frente a la hepatitis A en un plazo de 36 meses y preferentemente en un plazo de 6 a 12 meses (ver sección 5.1)
  - o bien, si también se requiere protección continuada frente a la fiebre tifoidea, puede administrarse una segunda dosis de TYAVAX siempre que hayan transcurrido aproximadamente 36 meses desde la primera dosis.
- En sujetos que han recibido una dosis de una vacuna monovalente frente a la hepatitis A:
  - TYAVAX puede ser utilizado para proporcionar una segunda dosis (dosis de refuerzo) de vacuna frente a la hepatitis A, si también se desea la protección frente a la fiebre tifoidea. Debe administrarse en un plazo de 36 meses desde la vacuna frente a hepatitis A y preferentemente en un plazo de 6 a 12 meses.

Se prevé que los anticuerpos anti-VHA persistan durante muchos años (más de 10 años) después de la segunda dosis (dosis de refuerzo).

En individuos que aún presentan riesgo de contraer fiebre tifoidea, la revacunación frente a la fiebre tifoidea se deberá realizar cada 3 años con una sola dosis de vacuna antitifoidea de polisacárido Vi, (ver sección 5.1).

## *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TYAVAX en niños y adolescentes menores de 16 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

TYAVAX se debe administrar por inyección intramuscular lenta en la región deltoidea. TYAVAX no se debe administrar por vía intravascular.

TYAVAX no se debe administrar en los glúteos debido a la cantidad variable de tejido graso en esta región, ni por vía intradérmica, ya que estos métodos de administración pueden inducir una respuesta inmune más débil.

TYAVAX se puede administrar por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o en aquéllos con riesgo de hemorragia.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la neomicina (presente a nivel de trazas como residuo del proceso de fabricación).

Se debe retrasar la vacunación en personas con una enfermedad febril grave aguda.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con cualquier vacuna, se debe disponer de instalaciones y tratamiento médico adecuado, tal como epinefrina (adrenalina), para uso inmediato en caso de producirse una reacción anafiláctica o de hipersensibilidad tras la inyección.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (pérdida de conocimiento), como una respuesta psicógena a la inyección con aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

La inmunogenicidad de TYAVAX puede verse afectada por un tratamiento inmunosupresor o en personas inmunodeficientes. Se recomienda retrasar la vacunación hasta la finalización de cualquier tratamiento inmunosupresor. Las personas con inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH se pueden vacunar si la inmunodeficiencia subyacente permite la inducción de una respuesta de anticuerpos, aunque sea limitada.

Debido al período de incubación de la hepatitis A, la infección puede estar presente en el momento de la vacunación aunque sin manifestación clínica. En este caso se desconoce si TYAVAX prevendrá la hepatitis A.

TYAVAX no protege frente a la infección causada por otros patógenos hepáticos conocidos incluyendo los virus de la hepatitis B, hepatitis C y hepatitis E.

TYAVAX no protege frente a la infección por *Salmonella enterica* diferente del serotipo *typhi*.

Al igual que ocurre con cualquier vacuna, puede no obtenerse una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

TYAVAX no debe mezclarse con ninguna otra vacuna en la misma jeringa.

La administración concomitante de TYAVAX con la vacuna combinada, adsorbida, de tétanos, dosis baja de difteria y poliomielitis inactivada (Td-IPV) en dos lugares diferentes demostró la no-inferioridad en comparación con la administración separada de las dos vacunas en diferentes puntos de tiempo para todos los componentes, excepto para el componente Vi, en términos de respuesta inmunitaria obtenida un mes después de la vacunación. No obstante, la tasa de seroconversión anti-Vi (aumento  $\geq$  de 4 veces) para la administración concomitante fue no-inferior a la administración separada en sujetos que no estaban seroprotectados antes de la vacunación (ver sección 5.1). Ya que la tasa de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan el umbral de protección para los anticuerpos anti-Vi  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ ) fue consistente con el rango de respuestas esperado cuando TYAVAX se administra solo, es poco probable que la administración concomitante de TYAVAX y Td-IPV en lugares diferentes tenga consecuencias clínicas. Por lo tanto, la administración concomitante de TYAVAX con Td-IPV se puede realizar en dos lugares diferentes.

No se han llevado a cabo estudios de interacción con TYAVAX y otras vacunas inactivadas. Sin embargo, en base a los datos obtenidos de la administración concomitante de la vacuna monovalente antitifoidea de polisacárido Vi con las vacunas de difteria-tétanos (DT), tétanos-poliomielitis inactivada (T-IPV), antirrábica, antimeningocócica de polisacáridos A/C y antihepatitis B, así como de la administración concomitante de la vacuna monovalente inactivada frente a la hepatitis A con las vacunas frente a la hepatitis B, no se espera interferencia con las respuestas inmunes de ninguno de estos antígenos.

No se ha evaluado de forma específica la administración concomitante de la vacuna frente a la fiebre amarilla con TYAVAX. No obstante, en base a los datos obtenidos de la administración concomitante de las vacunas monovalentes (vacuna antitifoidea de polisacárido Vi y vacuna antihepatitis A inactivada) con la vacuna frente a la fiebre amarilla, no se espera interferencia con las respuestas inmunes a ninguno de estos antígenos.

No se ha evaluado el efecto de la administración concomitante de inmunoglobulinas en la inmunogenicidad de TYAVAX. Por lo tanto, no se puede descartar interferencia con la respuesta inmune de TYAVAX. Los datos obtenidos de la administración concomitante de inmunoglobulinas con la vacuna antihepatitis A inactivada monovalente mostraron que las tasas de seroconversión anti-VHA no se modificaron mientras que los títulos de anticuerpos anti-VHA podrían ser menores que después de la vacunación con la vacuna monovalente sola.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (más de 150 casos a la vacuna monovalente antitifoidea de polisacárido Vi, más de 40 casos a la vacuna monovalente inactivada frente a la hepatitis A y más de 10 casos a TYAVAX o a los dos componentes administrados simultáneamente) no indican que TYAVAX produzca efectos adversos sobre el embarazo o sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución.

Cuando se considere que la paciente está en riesgo sólo de hepatitis A o sólo de fiebre tifoidea, se deberá utilizar la vacuna monovalente.

##### Lactancia

No se conoce si TYAVAX se excreta a la leche materna humana. La excreción de TYAVAX en la leche no se ha estudiado en animales. Para la decisión sobre si se continua/interrumpe la lactancia o si se administra o no se administra TYAVAX debe tenerse en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de TYAVAX para la madre.

##### Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de TYAVAX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se han observado mareos como una reacción poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) después de la administración de esta vacuna (ver sección 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Durante los estudios clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las que se producen en el lugar de la inyección.

Se notificó dolor en el lugar de la inyección tras la administración de TYAVAX en el 89,9% de los sujetos (intenso en el 4,5%). Para los sujetos que recibieron simultáneamente las dos vacunas monovalentes en lugares de inyección diferentes, se notificó dolor en el 83,2% (intenso en el 5,0%) para ambos lugares de vacunación combinados. Se notificó dolor en el 79,3% de los sujetos (intenso en el 5,0%) en el lugar de inyección de la vacuna Vi y en el 50,3% de los sujetos (intenso en el 0,6%) en el lugar de inyección de la vacuna antihepatitis A.

Se notificó dolor en el lugar de inyección de duración mayor de 3 días en el 17,4% de los sujetos tras la administración de TYAVAX, en el 2,8% de los sujetos en el caso de la vacuna monovalente Vi y en el 0,6% de los sujetos en el caso de la vacuna antihepatitis A monovalente.

Se notificó edema/induración intensa ( $> 5$  cm) en el lugar de inyección de TYAVAX en el 7,9% de los sujetos. Para los sujetos que recibieron las dos vacunas monovalentes concomitantemente en lugares de inyección diferentes, se notificó edema/induración en el 1,7% de los sujetos para ambos lugares de vacunación combinados (en el 1,1% de los sujetos en el lugar de inyección de la vacuna Vi y en el 0,6% de los sujetos en el lugar de inyección de la vacuna antihepatitis A)

La incidencia global de reacciones sistémicas fue similar entre los sujetos que fueron vacunados con TYAVAX y los que recibieron las dos vacunas monovalentes de forma concomitante en lugares de inyección separados.

Todas las reacciones remitieron sin dejar secuelas.

##### b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos de las reacciones adversas provienen de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización a nivel mundial.

Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican bajo epígrafes de frecuencia, las reacciones más frecuentes primero, usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ),

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

Muy raras ( $< 1/10.000$ ),

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Basándonos en la notificación espontánea, estas reacciones adversas se han notificado muy raramente tras el uso comercial de TYAVAX. Dado que los acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible valorar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

*Trastornos del sistema inmunológico*

No conocida: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo shock; enfermedad del suero

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareos

No conocida: síncope vasovagal como respuesta a la inyección, parestesia.

*Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: náuseas, diarrea

No conocida: vómitos, dolor abdominal

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Poco frecuentes: prurito, erupción

No conocida: urticaria

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Muy frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy frecuentes: malestar, astenia, trastornos en el lugar de inyección (dolor, induración, edema, eritema).

Frecuentes: fiebre

*Exploraciones complementarias*

No conocida: aumento de las transaminasas (leve y reversible).

Las siguientes reacciones adversas no fueron notificadas durante el uso comercial de TYAVAX pero fueron notificadas respectivamente después del uso de la vacuna monovalente antitifoidea de polisacárido Vi y de la vacuna monovalente inactivada antihepatitis A:

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

No conocida: agravación del asma

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Muy raras: nódulo en el lugar de inyección

c. Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad de TYAVAX en niños y adolescentes menores de 16 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### 4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con TYAVAX cuando se ha administrado concomitantemente con la vacuna antitifoidea de polisacárido y/o la vacuna antihepatitis A. Cuando se notificaron reacciones adversas, éstas no difirieron en naturaleza de las descritas en la sección 4.8.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas y víricas combinadas, código ATC: J07CA10 tifoidea-hepatitis A.

Se han obtenido datos útiles sobre las respuestas inmunes a TYAVAX a partir de cuatro ensayos clínicos. Se incluyeron un total de 1.090 sujetos, con 179, 610, 243 y 58 sujetos vacunados en cada estudio.

Después de la vacunación primaria, el índice de seroprotección para VHA ( $\geq 20$  mUI/ml) varió entre el 95,6% y el 99,4% después de 14 días y entre el 98,7% y el 100% después de 28 días.

El índice de seroprotección para Vi ( $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ) varió entre el 83 % y el 89 % después de 14 días y entre el 69,8 % y 91 % después de 28 días.

En un estudio que evaluó los índices de seroprotección frente al antígeno Vi en los años 1, 2 y 3 después de la primera dosis de TYAVAX y después de la revacunación con TYAVAX en el año 3, los resultados fueron los siguientes:

	TYAVAX			
	Año 1	Año 2	Año 3	28 días después de la revacunación en el año 3
Número de vacunados	139	124	112	46
% de vacunados con seroprotección (IC 95%)	44,6 (36,2-53,3)	40,3 (31,6-49,5)	32,1 (23,6-41,6)	69,6 (54,2-82,3)

Los datos serológicos muestran protección continuada frente a la hepatitis A hasta 36 meses en los sujetos que respondieron a la primera dosis de TYAVAX. Los índices de seroprotección frente al antígeno VHA en los años 1, 2 y 3 después de la primera dosis de TYAVAX y después de la revacunación con TYAVAX en el año 3, se muestran a continuación:

	TYAVAX			
	Año 1	Año 2	Año 3	28 días después de la revacunación en el año 3
Número de vacunados	140	124	112	46
% $\geq 20$ mUI/ml	99,3	98,4	99,1	100

(IC 95%)	(96,1-100)	(94,3-99,8)	(95,1-100)	(92,3-100)
----------	------------	-------------	------------	------------

Se observaron resultados similares en todos los periodos de tiempo en el grupo de control que recibió concomitantemente la vacuna monovalente antitifoidea de polisacárido Vi y la vacuna monovalente antihepatitis A.

En un ensayo clínico abierto, aleatorizado, se comparó la inmunogenicidad de la administración concomitante de TYAVAX con la vacuna combinada, adsorbida, de tétanos, difteria a dosis baja y poliomielitis inactivada (Td-IPV) en dos lugares diferentes, en comparación con la administración separada en diferentes puntos de tiempo en adultos sanos. Las tasas de seroconversión/seroprotección observadas 28 días después de la vacunación en los sujetos por protocolo fueron las siguientes:

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
	<b>(Administración concomitante)</b>	<b>(Administración separada)</b>
	<b>N=161</b>	<b>N=154</b>
<b>Tasa de seroconversión anti-VHA</b> ( $\geq 20$ mUI/ml) n (%) [IC 95%]	139 (100%)* [97,3; 100,0]	127 (100%)** [97,1; 100,0]
<b>Tasa de seroconversión anti-Vi</b> (aumento $\geq 4$ veces) n (%) [IC 95%]	134 (83,2%) [76,7; 88,2]	135 (87,7%) [81,5; 92,0]
<b>Tasa de seroprotección anti-D</b> ( $\geq 0,1$ UI/ml) n (%) [IC 95%]	158 (98,1%) [94,7; 99,4]	149 (96,8%) [92,6; 98,6]
<b>Tasa de seroprotección anti-T</b> ( $\geq 0,1$ UI/ml) n (%) [IC 95%]	161 (100%) [97,7; 100,0]	154 (100%) [97,6; 100,0]
<b>Tasa de seroprotección anti-Polio 1</b> {1/dil} ( $\geq 5$ ) n (%) [IC 95%]	161 (100%) [97,7; 100,0]	154 (100%) [97,6; 100,0]
<b>Tasa de seroprotección anti-Polio 2</b> {1/dil} ( $\geq 5$ ) n (%) [IC 95%]	161 (100%) [97,7; 100,0]	154 (100%) [97,6; 100,0]
<b>Tasa de seroprotección anti-Polio 3</b> {1/dil} ( $\geq 5$ ) n (%) [IC 95%]	161 (100%) [97,7; 100,0]	154 (100%) [97,6; 100,0]

\* N=139 (sujetos VHA seronegativos inicialmente)

\*\* N=127 (sujetos VHA seronegativos inicialmente)

Se demostró la no inferioridad de la administración concomitante de TYAVAX y vacuna Td-IPV comparada con la administración por separado para todos los componentes excepto para el componente Vi.

Para el componente Vi, las tasas de seroprotección (títulos anti-Vi  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ) aumentaron del 7,5% en el Grupo A y 7,1% en el Grupo B en el Día 0 al 86,3% y 94,8% respectivamente 28 días después de la vacunación. En los sujetos no protegidos inicialmente (títulos anti-Vi  $<1$   $\mu\text{g/ml}$ ) las tasas de seroconversión observadas a los 28 días de la vacunación fueron las siguientes:

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
	<b>(Administración concomitante)</b>	<b>(Administración separada)</b>

	<b>N=149</b>	<b>N=143</b>
<b>Tasa de seroconversión anti-Vi</b> (aumento $\geq 4$ veces)	132 (88,6%)	128 (89,5%)
n (%)	[82,5; 92,8]	[83,4 ; 93,5]
[IC 95%]		

En los sujetos no protegidos inicialmente, la tasa de seroconversión anti-Vi (aumento  $\geq 4$  veces) para la administración concomitante de las vacunas fue no-inferior a la administración por separado.

### Población Pediátrica

No se dispone de datos sobre la eficacia de TYAVAX en niños y adolescentes menores de 16 años.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

No procede.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no-clínicos obtenidos con esta vacuna, o con las vacunas monovalentes contenidas en esta vacuna combinada, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis únicas y repetidas y de tolerancia local.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Componente vacuna antihepatitis A inactivada:

Solución 2-fenoxietanol

Formaldehído

Medio 199 Hanks (sin rojo fenol)\* complementado con polisorbato 80

\*El Medio 199 Hanks (sin rojo fenol) es una mezcla compleja de aminoácidos (incluyendo fenilalanina), sales minerales, vitaminas y otros componentes (incluyendo glucosa), diluidos en agua para preparaciones inyectables y pH ajustado con ácido clorhídrico o hidróxido sódico.

#### Componente vacuna antitifoidea de polisacárido Vi:

Solución tampón fosfato:

Cloruro de sodio

Fosfato disódico dihidrato

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otras vacunas o medicamentos.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar la vacuna en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa precargada (vidrio tipo I) de doble cámara: 0,5 ml de suspensión en la cámara más cercana al émbolo y 0,5 ml de solución en la cámara más cercana a la aguja, con un tapón del émbolo (mezcla de elastómero y goma de clorobutilo y bromobutilo), un tapón en el extremo (elastómero) y un tapón by-pass (elastómero).

Envase de 1 ó 10 jeringas precargadas con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los dos componentes de la vacuna sólo se deben mezclar inmediatamente antes de la inyección.

Agitar antes de mezclar y de nuevo antes de proceder a la inyección con el fin de obtener una suspensión homogénea. Los contenidos de las dos cámaras se mezclan empujando lentamente el émbolo. El volumen final que tiene que inyectarse es 1 mililitro.

La vacuna debe inspeccionarse visualmente antes de la administración por si hubiera alguna partícula extraña. La vacuna mezclada es una suspensión turbia y blanquecina. La vacuna no debe utilizarse si presenta partículas extrañas en la suspensión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Pasteur Europe  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon – Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.011

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 03/10/2002

Fecha de la última renovación: 02/09/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2015