

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.

Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Influenssaviruksen pinta-antigeneja (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)* seuraavasta kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltaisen kanta (NIBRG-14) 7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti

* tuotettu kananmunissa

** ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.

MF59C.1-adjuvantti sisältää:

skvaleeni	9,75 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
polysorbaatti 80	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti
sorbitaanitrioleaatti	1,175 milligrammaa 0,5 ml:n annosta kohti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.

Maidonvalkoinen neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivinen immunisaatio influenssa A-viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan.

Tämä käyttöaihe perustuu terveiltä, yli 18-vuotiailta henkilöiltä saatuihin immunogeenisuustietoihin. Koehenkilöille annettiin kaksi annosta A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltaista kantaa sisältävää rokotetta (ks. kohta 5.1).

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat):

Yksi 0,5 ml:n annos valittuna päivänä.

Toinen 0,5 ml:n rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics on arvioitu terveillä aikuisilla (18–60-vuotiailla) ja terveillä iäkkäillä (yli 60-

vuotiailla) primaarirokotusohjelman mukaisesti antamalla rokotus päivänä 1 ja 22 sekä tehosterokotus (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tietoja käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän (ks. kohta 5.1).

Jos A/H5N1-viruksen aiheuttama pandemia virallisesti julistetaan, rokottamattomille annettavan kahden annoksen rokotussarjan sijaan voidaan antaa kerta-annos Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta niille henkilöille, jotka ovat aikaisemmin saaneet yhden tai kaksi Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-annosta, jotka sisälsivät pandeemisten influenssakantojen yhteisen alatyypin toisesta haarasta peräisin olevaa HA-antigeenia (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat:

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteen tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisille henkilöille ei ole vielä vahvistettu. Tämänhetkiset tiedot 6 kuukauden – 18 vuoden ikäisille henkilöille on kuvattu kohdassa 5.1, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Tietoa ei ole saatavilla käytöstä alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

Antotapa

Immunisaatio saadaan aikaan antamalla lihaksensisäinen injektio hartialihakseen.

4.3 Vasta-aiheet

Aiemmin esiintynyt anafylaktinen (ts. hengenvaarallinen) reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle tai sen sisältämille hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiini, ovalbumiini, kanamysiini ja neomysiinisulfaatti, formaldehydi ja setyyliitrimetyyliammoniumbromidi (CTAB)).

Tämän rokotekannan aiheuttaman pandemian yhteydessä rokotteen antaminen voi kuitenkin olla asianmukaista edellyttäen, että elvytysvälineet ovat tarvittaessa välittömästi käytettävissä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä rokote tulee antaa varoen henkilöille, joilla tiedetään olevan yliherkkyyttä (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, jollekin apuaineelle tai hivenjäämille (kananmuna- ja kanaproteiini, ovalbumiini, kanamysiini ja neomysiinisulfaatti, formaldehydi ja setyyliitrimetyyliammoniumbromidi (CTAB)).

H5N1-rokotteen käytöstä henkilöillä, joilla on muita samanaikaisia sairauksia, mukaan lukien immuunivajepotilaat, on hyvin rajoitettua tietoa.

Kaikkien rokotteiden käytön yhteydessä saatavilla on aina oltava asianmukainen hoitovalmius ja seuranta harvinaisten anafylaktisten tapahtumien varalta.

Rokotusta on lykättävä potilailla, joilla on vaikea kuumetauti tai akuutti infektio.

Rokotetta ei missään tapauksessa saa antaa suoneen tai ihonsisäisesti.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteen annosta ihon alle ei ole saatavilla tietoa. Siksi hoitoalan ammattilaisten on punnittava rokotteen annon hyödyt ja mahdolliset riskit, jos potilaalla on trombosytopenia tai muu verenvuotohäiriö, joka on vasta-aihe lihakseen annettavalle injektiolle. Rokotteen mahdollisen hyödyn on oltava suurempi kuin verenvuotojen vaara.

Vasta-ainereaktio voi olla puutteellinen, jos potilaalla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio. Kaikilla rokotteiden saajilla ei välttämättä saada aikaan suojaavaa vastetta (ks. kohta 5.1).

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin jonkin verran ristisuojausta H5N1-virusvariantteja vastaan (ks. kohta 5.1).

Koska toisen annoksen antamista suositellaan, on syytä huomata, että Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteiden ja muiden monovalenttien H5N1-rokotteiden vaihdettavuutta tukevia turvallisuus-, immunogeenisuus- tai tehotietoja ei ole.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Saadut tulokset aikuisilla osoittivat, että adjuvantoidun H5N1-rokotteiden ja kausittaisen (pinta-inaktivoitujen, adjuvanttoimattomien) antigeenien yhteiskäyttö ei viittaa interferenssiin kausittaisille kannoille eikä H5N1-kannoille. SRH-testin perusteella vasta-ainesuoja homologista H5N1 Vietnam-rokotecantaa vastaan saavutti päivänä 43 kaikki CHMP:n kriteerit kaikille kolmelle viruskannalle. Verrattuna Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteiden käyttöön yksin yhteiskäyttöön ei liittynyt korkeampaa paikallisten tai systeemisten reaktioiden esiintymistäajuutta ainoastaan.

Tiedot viittaavatkin siihen, että Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics voidaan antaa samanaikaisesti ilman adjuvanttia olevien kausi-influenssarokotteiden kanssa (injektiot on annettava eri raajoihin).

Tietoja Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteiden samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole. Mikäli samanaikaista käyttöä toisen rokotteiden kanssa pidetään tarpeellisenä, rokotteet tulee antaa eri raajoihin. On huomattava, että yhteiskäyttö voi voimistaa haittavaikutuksia.

Immunosuppressiohoitoa saavilla potilailla immunologinen vaste voi jäädä heikommaksi.

Influenssarokotuksen jälkeen on havaittu vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa käytettiin ELISA-menetelmää ihmisen immunovajausvirus-1 (HIV-1), hepatiitti C-virus- ja erityisesti HTLV1-vasta-aineiden osoittamiseksi. Näissä tapauksissa Western blot -menetelmä on negatiivinen. Ohimenevät väärät positiiviset tulokset voivat johtua rokotteiden aikaansaamasta IgM-muodostuksesta.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Kaneilla tehdyt tutkimukset eivät viittaa lisääntymiseen tai sikiön kehitykseen kohdistuvaan toksisuuteen (ks. kohta 5.3).

Tietoa on rajallisesti naisista, jotka tulivat raskaaksi MF59C.1-adjuvanttia sisältävien Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics (H5N1) tai H1N1v-rokotteiden kliinisten tutkimusten aikana.

On arvioitu, että yli 90 000 naista on rokotettu raskauden aikana Focetria H1N1v-rokotteella, joka sisältää saman määrän MF59C.1-adjuvanttia kuin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics. Tällä hetkellä tietoa lopputuloksista on kuitenkin rajallisesti. Alustavat tiedot spontaaneista raporteista ja markkinoille tulon jälkeen tehdyistä tutkimuksista (raskausrekisteri ja prospektiivinen interventiotutkimus) eivät viittaa MF59-adjuvanttia sisältävillä influenssarokotteilla olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, hedelmällisyyteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Koska Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen,

inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta ei odoteta käytettävän hätätilanteissa, sen antamista raskauden aikana voidaan lykätä varotoimenä.

Terveystenhoitohenkilökunnan on arvioitava hyödyt ja mahdolliset riskit sekä ottaa huomioon viralliset suositukset annettaessa rokotetta raskaana oleville naisille.

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla tietoa. Mahdolliset hyödyt äidille ja riskit lapselle on arvioitava ennen Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteen antamista imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset aikuisilla (vähintään 18-vuotiailla).

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta on arvioitu kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin on osallistunut noin 4 000 aikuista ja iäkästä henkilöä, jotka saivat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta (vähintään 7,5 µg HA, adjuvantoitu). Tutkituista 3 678 oli 18–60-vuotiaita, 264 oli 61–70-vuotiaita ja 41 oli yli 70-vuotiaita.

Yleinen suuntaus oli, yhdenmukaisesti havaittujen tutkimustietojen kanssa se, että toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin vähemmän paikallisia reaktioita kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Antigeeniannoksesta riippumatta melkein kaikki systeemiset reaktiot raportoitiin rokotuspäivänä (päivä 1) tai kolmen sitä seuraavan päivän aikana.

Tiedot nykyisellä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnosticsin koostumuksella annettun tehosteannoksen turvallisuudesta rajoittuvat kolmeen tutkimukseen (V87P1, V87P2 ja V87P3), joihin osallistui 116 aikuista ja 56 iäkästä. Reaktioiden lisääntymistä ei raportoitu, kun tehosteannos annettiin 6 kuukauden – 18 kuukauden päästä aloitusrokotussarjan jälkeen. Lievä reaktioiden lisääntyminen aikuisilla raportoitiin, kun tehosteannos annettiin yli 18 kuukauden päästä aloitusrokotussarjan jälkeen. Iäkkäillä raportoidut reaktiot lisääntyivät kolmannen tehosteannoksen jälkeen vain toiseen annokseen verrattaessa.

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet jokaisen rokoteannoksen jälkeen (ts. ensimmäisen, toisen tai tehosteannoksen jälkeen) olivat samankaltaiset ja ne on lueteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä:

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Harvinainen: kouristukset

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: hikoilu
 Melko harvinainen: urtikaria
 Harvinainen: silmien turpoaminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihaskipu
 Yleinen: nivelkipu

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan induraatio, pistoskohdan punoitus, väsymys
 Yleinen: pistoskohdan mustelma, kuume, huonovointisuus, vilunväristykset
 Melko harvinainen: influenssan kaltainen sairaus
 Harvinainen: anafylaksia

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa.

Lapsilla (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä) tehtyjen kliinisten tutkimusten haittavaikutuksia koskevat tulokset (tutkimus V87P6).

Reaktogeenisuus oli iästä riippumatta suurempaa ensimmäisen annoksen jälkeen kuin toisen rokotuksen. Reaktogeenisuus kolmannen annoksen jälkeen, joka annettiin 12 kuukautta ensimmäisestä annoksesta, oli suurempi kuin ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen. Paikallisia reaktioita raportoineiden prosentuaalinen määrä oli suurempi vanhemmissa ikäluokissa, pääasiassa johtuen isommasta määrästä kipua koskevia raportteja. Pikkulasten ihon punoitus ja arkuus olivat yleisimmin raportoituja paikallisia reaktioita; ärtyneisyys ja epätavallinen itku olivat yleisimmin raportoituja systeemisiä reaktioita. Vanhemmilla lapsilla ja nuorilla yleisimmin raportoitu paikallinen reaktio oli kipu; väsymys ja päänsärky olivat yleisimmin raportoituja systeemisiä reaktioita. Kaikissa ikäluokissa vain vähäinen määrä henkilöitä raportoi kuumetta.

	Rokotus 1	Rokotus 2	Rokotus 3
	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics	Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics
Pikkulapset (6–<36-kuukautta)	N=145	N=138	N=124
Kaikki haittavaikutukset	76 %	68 %	80 %
Paikalliset	47 %	46 %	60 %
Systeemiset	59 %	51 %	54 %
Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0 %	0 %	0 %
Muut haittatapahtumat	54 %	49 %	35 %
Lapset (3–<9-vuotiaat)	N=96	N=93	N=85
Kaikki haittavaikutukset	72 %	68 %	79 %
Paikalliset	66 %	58 %	74 %
Systeemiset	32 %	33 %	45 %

Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	4 %	2 %	6 %
Muut haittatapahtumat	36 %	31 %	19 %
Nuoret (9–<18-vuotiaat)	N=93	N=91	N=83
Kaikki haittavaikutukset	91 %	82 %	89 %
Paikalliset	81 %	70 %	81 %
Systeemiset	69 %	52 %	69 %
Kuume $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)	0 %	1 %	2 %
Muut haittatapahtumat	30 %	27 %	22 %

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteesta ei ole saatavilla markkinoille tulon jälkeistä tietoa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen Focetria H1N1v-rokotteella (myyntiluvassa hyväksytty käytettäväksi 6 kuukauden iästä alkaen, koostumus samanlainen kuin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteella):

Veri ja imukudos

Lymfadenopatia.

Sydän

Sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Voimattomuus.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Lihasten heikkous, kipu raajoissa.

Hengityselimet

Yskä.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleistyneet ihoreaktiot, kuten kutina, urtikaria tai määrittelemätön ihottuma; angioedeema.

Ruoansulatuselimistö

Maha- ja suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

Hermosto

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyörtyminen. Neurologiset häiriöt, kuten neuralgia, parestesia, kouristukset ja neuriitti.

Immuunijärjestelmä

Allergiset reaktiot, anafylaksia mukaan lukien, dyspnea, bronkospasmi, kurkunpään edeema, johtaen harvinaisissa tapauksissa shokkiin.

Seuraavia haittatapahtumia on lisäksi raportoitu kaikilla ikäryhmillä kausittaisen trivalenttien rokotteiden markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa sekä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteiden kaltaisen MF59-adjuvanttia sisältävän trivalentin kausittaisen rokotteiden osalta (pinta-antigeeni, inaktivoitu,

MF59C.1-adjuvantia sisältävä), joka on myyntiluvassa hyväksytty käytettäväksi iäkkäille vähintään 65-vuotiaille henkilöille:

Veri ja imukudos

Ohimenevä trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Vaskuliitti ja siihen liittyvät ohimenevät munuaisoireet sekä eksudatiivinen monimuotoinen punavihoittuma.

Hermosto

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti ja Guillain–Barrén oireyhtymä.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Tässä osassa kuvataan kliiniset kokemukset Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteesta kahden annoksen ja tehosteannoksen antamisen jälkeen.

Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannalle:

Aikuiset (18–60-vuotiaat)

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P1) suoritettiin H5N1-rokotteella, joka sisälsi MF59C.1-adjuvantin. Tutkimukseen osallistui 312 tervettä aikuista. Kaksi rokoteannosta, jotka sisälsivät H5N1 (A/Vietnam/1194/2004; 7.5 µg HA/annos adjuvantoitu) annettiin kolmen viikon välein 156 terveelle aikuiselle. Toiseen kliiniseen tutkimukseen (tutkimus V87P13) osallistui 2 693 aikuista, jotka saivat kaksi rokoteannosta H5N1-rokotetta (A/Vietnam/1194/2004; 7.5 µg HA/annos adjuvantoitu) kolmen viikon välein. Immunogeenisuus arvioitiin tutkimuspopulaation osajoukolla (n=197).

Suojaava vasta-ainetaso*, serokonversiofrekvenssi* ja serokonversiokerroin** H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle aikuisilla henkilöillä yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna olivat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=149	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	85 % (79–91)	91 % (87–95)
Serokonversiofrekvenssi (95 % CI)*	85 % (78–90)	78 % (72–84)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	7,74 (6,6–9,07)	4,03 (3,54–4,59)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13	Tutkimus V87P13
--------------------------	-----------------	-----------------

	21 päivää toisen annoksen jälkeen N=69	21 päivää toisen annoksen jälkeen N=128
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	87 % (77–94)	94 % (88–97)
Serokonversiofrekvenssi (95 % CI)*	87 % (77–94)	73 % (65–81)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	8,87 (7,09–11)	2,71 (2,38–3,08)

* mitattuna SRH-testillä ≥ 25 mm²

** SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

Suojaava vasta-ainetaso ja serokonversiofrekvenssi A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan mikroneutralointitestillä (MN) mitattuna olivat 67 % (60–74) – 85 % (78–90) ja 65 % (58–72) – 83 % (77–89), vastaavasti. Mikroneutralointitestillä (MN) mitattuna immuunivaste rokotukselle on samansuuntainen kuin SRH-testillä saadut tulokset.

Vasta-aineiden säilyvyys primaarirokotusten jälkeen tässä populaatiossa mitattiin HI, SRH ja MN-testeillä. Verrattuna 43 päivää primaarirokotusohjelman jälkeen saavutettuihin vasta-ainetasoihin, päivän 202 vasta-ainetasot olivat pienentyneet 1/5–1/2 aikaisemmista tasoista.

Toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus V87P3) aikuisille 18–65-vuotiaille, jotka olivat 6–8 vuotta aikaisemmin saaneet kaksi annosta MF59-adjuvantia sisältävää H5N3-rokotetta /A/Duck/Singapore/97, annettiin kaksi tehosteannosta Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta. SRH-tulokset täyttivät kaikki CHMP:n kriteerit ensimmäisen annoksen jälkeen (mikä jäljittelee prepandeemista perusrokotussarjaa ja yhtä heterologista tehosteannosta).

Iäkkäät (>60-vuotiaat)

Suojaava vasta-ainetaso*, serokonversiofrekvenssi* ja serokonversiokerroin** H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle yli 60-vuotiailla henkilöillä (rajallinen määrä henkilöistä oli yli 70-vuotiaita) yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH-testillä) mitattuna kahdessa kliinisessä tutkimuksessa olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P1 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=84	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=210
Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	80 % (70–88)	82 % (76–87)
Serokonversiofrekvenssi (95 % CI)*	70 % (59–80)	63 % (56–69)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	4,96 (3,87–6,37)	2,9 (2,53–3,31)

Anti-HA-vasta-aine (SRH)	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=66	Tutkimus V87P13 21 päivää toisen annoksen jälkeen N=143
Vasta-aineiden lähtötaso	< 4 mm ²	≥ 4 mm ²
Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	82 % (70–90)	82 % (75–88)
Serokonversiofrekvenssi (95 % CI)*	82 % (70–90)	54 % (45–62)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	8,58 (6,57–11)	1,91 (1,72–2,12)

* mitattuna SRH-testillä ≥ 25 mm²

** SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

Suojaava vasta-ainetaso ja serokonversiofrekvenssi A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan mikroneutralointitestillä (MN) mitattuna olivat 57 % (50–64) – 79 % (68–87) ja 55 % (48–62) – 58 % (47–69), vastaavasti. MN-tulokset, jotka olivat samanlaisia kuin SRH-tulokset, osoittivat vahvaa immuunivastetta iäkkäiden populaatiossa rokotussarjan antamisen jälkeen.

Vasta-aineiden säilyvyys primaarirokotusohjelman jälkeen tässä populaatiossa, mitattuna HI-, SRH- ja MN-testeillä, aleni 1/2:sta 1/5:aan rokotuksen jälkeisestä tasosta päivänä 202 verrattuna päivään 43 primaarirokotusohjelman jälkeen mitattuna HI-, SRH- ja MN-testeillä. Jopa 50 %:lla iäkkäistä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteella immunisaation saaneista henkilöistä oli suojaava vasta-ainetaso kuuden kuukauden kohdalla.

Kolmas (tehoste) annos Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta annettiin kuusi kuukautta primaarirokotusohjelman jälkeen. Tulokset osoitetaan SRH-testillä.

Suojaava vasta-ainetaso*, serokonversiofrekvenssi* ja serokonversiokerroin** H5N1 A/Vietnam/1194/2004 -kannan anti-HA-vasta-aineelle yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) mitattuna olivat seuraavat:

	Tutkimus V87P1, aikuiset tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimus V87P2, aikuiset tehoste toisen annoksen jälkeen	Tutkimus V87P1, iäkkäät tehoste toisen annoksen jälkeen
SRH	N=71	N=13	N=38
Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	89 % (79–95)	85 % (55–98)	84 % (69–94)
Serokonversiofrekvenssi (95 % CI)*	83 % (72–91)	69 % (39–91)	63 % (46–78)
Serokonversiokerroin (95 % CI)**	5,96 (4,72–7,53)	2,49 (1,56–3,98)	5,15 (3,46–7,66)

* mitattuna SRH-testillä $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

Iäkkäiden osalta on rajallista tietoa

- Aikuisten supportiiviset tutkimustiedot

a) Ristireaktiivisuus

Jonkin verran heterologista immuunivastetta A/H5N1/turkey/Turkey/05-kantaa (NIBRG23; haara 2.2) ja A/H5N1/Indonesia-kantaa (haara 2.1) vastaan havaittiin sekä ensimmäisen että kolmannen rokotuksen jälkeen, mikä osoittaa haaran 1 rokotteen ristireaktiivisuutta haaran 2 kantoja vastaan. Suojaava vasta-ainetaso*, serokonversiofrekvenssi* ja serokonversiokerroin** H5N1 A/turkey/Turkey/05 -kannan anti-HA-vasta-aineelle toisen annoksen jälkeen 18–60-vuotiailla aikuisilla, yksittäisellä radiaalisella hemolyysitestillä (SRH) ja hemagglutinaation inhibitiokokeella (HI) mitattuina olivat seuraavat:

	Anti-HA-vasta-	Tutkimus V87P12	Tutkimus V87P3	Tutkimus V87P13
--	----------------	-----------------	----------------	-----------------

	aine	21 päivää toisen annoksen jälkeen N=60	21 päivää toisen annoksen jälkeen N=30	21 päivää toisen annoksen jälkeen N=197
SRH	Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI)*	65 % (52–77)	90 % (73–98)	59 % (52–66)
	Serokonversio-frekvenssi (95 % CI)*	65 % (52–77)	86 % (68–96)	49 % (42–56)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI)**	4,51 (3,63–5,61)	7,67 (6,09–9,67)	2,37 (2,1–2,67)
		N=60	N=30	N=197
HI	Suojaava vasta-ainetaso (95 % CI) [°]	28 % (17–41)	24 % (10–44)	23 % (18–30)
	Serokonversio-frekvenssi (95 % CI) [°]	28 % (17–41)	21 % (8–40)	19 % (14–25)
	Serokonversio-kerroin (95 % CI) ^{°°}	2,3 (1,67–3,16)	1,98 (1,22–3,21)	1,92 (1,64–2,25)

* mitattuna SRH-testillä $\geq 25 \text{ mm}^2$

** SRH:n suhteiden geometriset keskiarvot

[°] mitattu HI-testillä ≥ 40

^{°°} HI:n geometriset keskiarvot

Yllä olevassa taulukossa esitettyjen kolmen kliinisen tutkimuksen MN-tulokset osoittivat, että suojaava vasta-ainetaso ja serokonversiofrekvenssi A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olivat 10 % (2–27) – 39 % (32–46) ja 10 % (2–27) – 36 % (29–43). MN-tulokset osoittivat geometrisen keskiarvon (GMR) A/turkey/Turkey/05-kantaa vastaan olevan 1,59–2,95.

b) Pitkäaikainen tehosterokotuksen immuunimuisti

Kerta-annos Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) tuotti korkean ja nopean serologisen vasteen henkilöillä, jotka olivat saaneet 6–8 vuotta aikaisemmin kaksi annosta toista H5N-surrogaattirokotetta, jossa oli sama koostumus kuin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteesta, mutta kantana H5N3.

c) Tutkimus eri rokotusohjelmista:

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin neljää eri rokotusohjelmaa 240 aikuisella 18–60-vuotiaalla. Toinen annos annettiin joko 1, 2, 3 tai 6 viikkoa ensimmäisen Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-annoksen jälkeen. SRH CHMP:n kriteerit saavutettiin kaikissa rokotusohjelmaryhmissä kolmen viikon jälkeen toisesta rokotuksesta. Immuunivasteen suuruus oli matalin ryhmässä, jossa toinen annos annettiin viikon kuluttua, ja korkein ryhmässä, joissa annosväli oli pidempi.

- Saatavilla olevat tutkimustiedot pediatriisilla potilailla

Kliininen tutkimus (tutkimus V87P6) suoritettiin H5N1-rokotteella yhdistettynä MF59C.1-
adjuvanttiin 471 lapselle iältään 6 kuukautta – 17 vuotta. Kaksi Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-annosta annettiin kolmen viikon välein ja kolmas annos 12 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Kolme

viikkoa toisen rokotuksen jälkeen (päivä 43) kaikki ikäryhmät (so. 6–35 kuukautta, 3–8 vuotta ja 9–17 vuotta) saavuttivat korkeat vasta-ainetasot (A/Vietnam/1194/2004) kannalle mitattuina SRH- ja HI-testeillä, ks. alla oleva taulukko*. Tässä tutkimuksessa ei havaittu rokotukseen liittyviä vakavia haittatapahtumia.

		Pikkulapset (6–<36- kuukautta)	Lapset (3–<9-vuotiaat)	Nuoret (9–<18- vuotiaat)
		N=134	N=91	N=89
HI	% SP (95 % CI) päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
	GMR päivä 43 – päivä 1	129 (109–151)	117 (97–142)	67 (51–88)
	% SC (95 % CI) päivä 43	97 % (92–99)	97 % (91–99)	89 % (80–94)
		N=133	N=91	N=90
SRH	% SP (95 % CI) päivä 43	100 % (97–100)	100 % (96–100)	100 % (96–100)
	GMR (95 % CI) päivä 43 – päivä 1	16 (14–18)	15 (13–17)	14 (12–16)
	% SC (95 % CI) päivä 43	98 % (95–100)	100 % (96–100)	99 % (94–100)

* CHMP:n lapsia koskevien immunogeenisuuskriteerien puuttuessa lasten rokotuksen jälkeen saatuihin serologisiin tietoihin sovellettiin CHMP:n immunogeenisuuskriteereitä kausittaisten influenssarokotteiden tutkimiseen aikuisille.

MN-tulokset A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan osoittivat suojaavan vasta-ainetason olevan 99 % (95 % CI: 94–100); serokonversiofrekvenssin 97 % (95 % CI: 91–99) - 99 % (95 % CI: 96–100) ja GMR 29 (95 % CI: 25–35) - 50 % (95 % CI: 44–58).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteen (H5N1, A/Vietnam/1194/2004) käytöstä yhdessä tai useammassa potilasryhmässä aktiivisessa immunisaatiossa influenssa A-viruksen alatyyppejä H5N1 vastaan. Katso kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Kykyä aikaansaada suoja rokotteen homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin ei-kliinisesti altistamistutkimuksissa freteillä. Tutkimuksissa tutkittiin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotetta, jonka HA oli peräisin A/Vietnam/1194/2004-kannasta (homologinen altistuskannalle), ja Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen kaltaista H5N1-rokotetta, joka sisälsi hemagglutiniinia A/turkey/Turkey/1/2005 -kaltaisesta kannasta (heterologinen altistuksessa käytetylle kannalle). Kahdeksan fretin ryhmät saivat yhden (päivä 21) tai kaksi (päivät 0 ja 21) annosta rokotetta, joka sisälsi 3,75 tai 7,5 mikrogrammaa antigeenia. Kontrolliryhmän eläimet saivat pelkkää adjuvanttia. Eläimet altistettiin intranasaalisesti päivänä 42 tappavalla annoksella A/Vietnam/1203/04-virusta. Eläimiä seurattiin 16–17 päivää altistumisen jälkeen, jotta saatiin kattava arviointi taudin etenemisestä, mukaan lukien oireiden alkamisaika, kuolleisuus tai paraneminen.

Kaikki (100 %) eläimistä, jotka saivat kaksi Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-annosta, ja 94 % yhden Prepandemic

Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-annoksen saaneista eläimistä sai suojan. 87 % eläimistä, jotka altistettiin rokotteen kannalle heterologisella kannalla, sai suojan kahden rokoteannoksen jälkeen ja yksi annos heterologista rokotetta suojasi 56 % eläimistä. Kaikki kontrolliryhmän eläimet kuolivat seitsemän päivän sisällä altistuksesta. Rokotuksella suojatut eläimet kestivät tappavan altistamisen sekä homologisella että heterologisella viruksella.

Vastaavanlaisessa tutkimuksessa tehtiin intranasaalinen altistus noin neljä kuukautta toisen 3,75 mikrogrammaa tai 7,5 mikrogrammaa antigeenia sisältäneen rokoteannoksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa 100 % eläimistä sai suojan homologista altistumista vastaan ja 81 % eläimistä sai suojan heterologista altistumista vastaan. Rokote suojasi eläimet tappavalta altistumiselta jopa silloin, kun HI-vasta-ainetitterit olivat alhaiset tai niitä ei havaittu.

Tehoa heterologiselle virukselle A/Indonesia/5/05 altistamiselle on myös tutkittu. Kuuden fretin ryhmät saivat yhden rokoteannoksen (päivänä 21), joka sisälsi 3,75 mikrogrammaa antigeenia, tai kaksi rokoteannosta (päivinä 0 ja 21), jotka sisälsivät joko 1,0 tai 3,75 mikrogrammaa antigeenia (A/Vietnam/1194/2004). Tappavalla annoksella altistaminen tehtiin intratrakeaalisesti päivänä 49. Kaksi rokoteannosta suojasi 92 % eläimistä ja yksi annos rokotetta suojasi 50 % eläimistä A/Indonesia/5/05-virusta vastaan. Keuhkovauriot olivat vähentyneet rokotetuilla ryhmillä verrattuna adjuvanttia saaneeseen kontrolliryhmään. Viruksen leviäminen ja sen titterit keuhkoissa vähenivät, mikä viittaa siihen, että rokote saattaa pienentää viruksen transmission riskiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteesta saatujen ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertiilitietin, alkio-sikiö-kehityksen ja postnataalivaiheen toksisuustutkimuksiin (imetyksen loppuun asti).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi,
Kaliumkloridi,
Kaliumdivetyfosfaatti,
Dinatriumfosfaattidihydraatti,
Magnesiumkloridihydratti,
Kalsiumklorididihydraatti,
Natriumsitraatti,
Sitruunahappo,
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Adjuvantti, ks. kohta 2

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml esitäytetty ruisku (tyypin I lasi) ja mäntä (bromobutylikumi).

Pakkauskoot: 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkasta suspensio silmämääräisesti ennen käyttöä. Mikäli vierashiukkasia ja/tai muutoksia ulkonäössä on havaittavissa, rokotetta ei tule käyttää.

Rokotteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/657/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

.....

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN
(VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – 53100 Siena
Italia

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italia

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria – 53018 Rosia – Sovicille (SI)
Italia

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntiluvan modulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä, on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvatoimintasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2 esitettyssä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), versio 3, sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

PSUR-katsaukset

PSUR-katsausten toimittaminen, kun Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and DiagnosticsIA käytetään pandemiainfluenssatilanteessa:

Pandemiatilanteessa PSUR-raporttien toimittaminen EU määräyksen No 726/2004 artiklan 24 mukaan ei tule olemaan riittävää pandemiarokotteen turvallisuuden seurannan kannalta, sillä suuri määrä ihmisiä altistuu rokotteelle lyhyessä ajassa. Tässä tilanteessa tarvitaan nopeaa tiedonvälitystä sellaisten turvallisuustietojen osalta, joilla voi olla suuri vaikutus riski-hyötysuhteen arvioimiseen pandemiatilanteessa. Kumulatiivisten turvallisuustietojen nopea arviointi suhteessa altistumiseen tulee olemaan erittäin tärkeää regulatoristen päätösten kannalta sekä rokotettavan väestön suojaamiseksi. Lisäksi PSUR-raporttien, jotka on laadittava ohjeen Volume 9a Rules Governing Medicinal Products in the European Union määrittelemällä tavalla, syvälliseen arviointiin vaadittavat resurssit eivät ehkä ole riittäviä uuden turvallisuussignaalin identifioimiseen pandemian kesto huomioon ottaen.

Heti kun pandemia on julistettu ja pandemiarokote on käytössä tulee myyntiluvan haltijan tästä syystä toimittaa useammin yksinkertaistettuja turvallisuuskatsauksia, joiden muoto ja frekvenssi on määritelty asiakirjassa ”CHMP Recommendations for the Core Risk Management Plan for Influenza Vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside the core dossier context” (EMA/49993/2008) ja sen mahdollisissa päivityksissä.

Virallinen erän vapauttaminen: Päivitetyt asetuksen 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti virallinen erän vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.

Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml:n annos sisältää: **Vaikuttavat aineet:** Influenssaviruksen pinta-antigeenit (hemagglutiniini ja neuraminidaasi), tuotettu kananmunissa, kannasta:

A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltainen kanta (NIBRG-14) 7,5 mikrogrammaa hemagglutiniinia

Adjuvantti: MF59C.1 öljy, joka sisältää skvaleenia, polysorbaatti 80:tä ja sorbitaanitrioleaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi

Kaliumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Magnesiumkloridiheksahydraatti

Kalsiumklorididihydraatti

Natriumsitraatti

Sitruunahappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

1 x 0,5 ml:n annoksella esitäytetty ruisku

10 x 0,5 ml:n annoksella esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Annetaan lihaksensisäisesti hartialihakseen.

Varoitus: Ei saa injisoida suonensisäisesti eikä ihon sisään..

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Rokotteen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Vaccines & Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/657/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/10/657/002 10 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines
and Diagnostics-injektio
H5N1 influenssarokote
Lihakseen

2. ANTOTAPA

Ravista varovasti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.
Novartis V&D S.r.l. – Italia

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (pinta-antigeeni, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin saat rokotteen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta
3. Miten Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics on rokote aikuisille (18–60-vuotiaille) ja iäkkäille (yli 60-vuotiaille). Se on tarkoitettu annettavaksi ennen seuraavaa pandemiainfluenssaa tai sen aikana estämään H5N1-virustyyppin aiheuttama influenssa.

Pandemiainfluenssa on influenssa, joka esiintyy muutaman vuosikymmenen välein ja leviää nopeasti ympäri maailmaa. Pandemiainfluenssan oireet ovat samanlaiset kuin tavallisen influenssan oireet, mutta ne voivat olla vaikeammat.

Rokotuksen jälkeen henkilön immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) alkaa muodostaa omaa suojaa (vasta-aineita) tautia vastaan. Mikään rokotteen aineosa ei pysty aiheuttamaan influenssaa.

Kuten kaikki rokotteet, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics ei ehkä suojaa kaikkia rokotettuja infektiolta.

2. ENNEN KUIN SAAT PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS-VALMISTETTA

Sinun ei tule saada Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta:

- jos sinulla on aikaisemmin ollut äkillinen, henkeä uhkaava allerginen reaktio jollekin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis

Vaccines and Diagnostics-valmisteen ainesosalle (nämä on lueteltu pakkausselosteen lopussa) tai jollekin jäämäaineelle: kananmunan tai kanan proteiinille, ovalbumiinille, formaldehydille, kanamysiinille tai neomysiinisulfaatille (antibiootteja) tai setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidille (CTAB). Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus. Pandemiatilanteessa rokottaminen saattaa kuitenkin olla aiheellista edellyttäen, että asianmukainen hoito on heti saatavilla allergisen reaktion varalta.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa, jos olet epävarma.

Ole erityisen varovainen Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen kanssa:

- jos olet saanut muun kuin äkillisen henkeä uhkaavan allergisen reaktion jostakin rokotteen sisältämästä ainesosasta, kananmunan tai kanan proteiinista, ovalbumiinista, formaldehydistä kanamysiinistä tai neomysiinisulfaatista (antibiootteja) tai setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidista (CTAB) (ks. kohta 6. Muuta tietoa);
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Tällaisessa tapauksessa rokotteen antamista yleensä siirretään, kunnes voit paremmin. Lievä infektio, kuten vilustuminen, ei yleensä ole este, mutta silloinkin lääkärin tai sairaanhoitajan on arvioitava, voidaanko sinut rokottaa Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteella;
- jos sinulta otetaan verikoe tiettyjen virusinfektioiden osoittamiseksi. Ensimmäisinä viikkoina Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -rokotuksen jälkeen näiden testien tulokset voivat olla vääriä. Kerro testejä määräävälle lääkärille, että olet saanut äskettäin Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics -rokotteen.
- immuunivajetapauksissa Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta voidaan antaa, mutta välttämättä ei saada aikaan suojaavaa vastetta.

Jos jokin näistä pätee sinuun, **KERRO LÄÄKÄRILLE TAI SAIRAANHOITAJALLE**, sillä rokotusta ei mahdollisesti suositella tai sitä on lykättävä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on verenvuototauti tai saat helposti mustelmia.

Muiden lääkkeiden käyttö

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos sinulle on äskettäin annettu jotakin muuta rokotetta.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttia sisältämättömän kausi-influenssarokotteen kanssa, kun rokotteet annetaan eri raajoihin. On huomioitava, että tässä tapauksessa haittavaikutukset saattavat voimistua.

Raskaus ja imetys

Kliinisissä tutkimuksissa Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen käytön aikana raskaaksi tulleista naisista on vain vähän tutkimustietoa.

Lääkärin tulee arvioida hyödyt ja mahdolliset riskit annettaessa rokotetta raskaana olevalle tai imetyksen aikana. Kerro lääkärille, jos olet raskaana, saatat olla raskaana tai jos suunnittelet raskautta. Näissä tapauksissa sinun on keskusteltava lääkärin kanssa siitä, tuleeko sinun saada Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta.

Kerro lääkärille, jos imetät ja noudata hänen ohjeitaan.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkin kohdassa 4. "Mahdolliset haittavaikutukset" mainitut vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Tärkeää tietoa Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ja alle 1 mmol kaliumia (39 mg) 0,5 ml:n annosta kohden. Se on siis käytännössä natriumiton ja kaliumiton.

3. MITEN PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS-VALMISTETTA ANNETAAN

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa rokotteen virallisten suositusten mukaisesti. Rokote pistetään hartialihakseen. Rokotetta ei saa koskaan antaa suoneen.

Aikuiset ja iäkkäät (vähintään 18-vuotiaat):

Yksi 0,5 ml:n annos. Toinen 0,5 ml:n rokoteannos tulee antaa aikaisintaan kolmen viikon kuluttua. Tietoa käytöstä yli 70-vuotiaille on vain vähän.

Käyttö lapsille

Tietoa käytöstä 6-kuukauden – 17-vuoden ikäisille lapsille on vain vähän.

Tarkasta suspensio silmämääräisesti ennen käyttöä. Mikäli vierashiukkasia ja/tai muutoksia ulkonäössä on havaittavissa, rokotetta ei tule käyttää.

Rokotteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Ravista varovasti ennen käyttöä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Rokottamisen jälkeiset allergiset reaktiot ovat mahdollisia, ja harvinaisissa tapauksissa ne voivat johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat antaa oikeanlaista ensiapua tarvittaessa.

Rokotteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa useimmat haittavaikutukset olivat lieviä ja lyhytkestoisia. Haittavaikutukset ovat yleisesti ottaen samantapaisia kuin kausittaiseen influenssarokotteeseen liittyvät haittavaikutukset.

Alla mainittujen mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheys määritetään seuraavasti:
hyvin yleinen (ilmenee useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
yleinen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 100:sta)
melko harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 1 000:sta)
harvinainen (ilmenee 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
hyvin harvinainen (ilmenee harvemmalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)

Alla luetellut haittavaikutukset ovat ilmenneet Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotteen käytön yhteydessä aikuisilla, mukaan lukien iäkkäillä, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa:

Hyvin yleinen:

Kipu, pistoskohdan ihon kovettumat, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan turvotus, pistoskohdan kipu, lihassärky, päänsärky, hikoilu, väsymys.

Yleinen:

Pistoskohdan ihon mustelmat, kuume ja pahoinvointi, yleinen huonovointisuus ja vilunväristykset.

Melko harvinainen:

Flunssan kaltaiset oireet.

Harvinainen:

Kouristukset, silmien turpoaminen ja anafylaksia.

Nämä haittavaikutukset häviävät yleensä 1–2 vuorokaudessa ilman hoitoa. Jos ne jatkuvat, KERRO LÄÄKÄRILLE.

Haittavaikutuksia lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (6 kuukautta – 17 vuotta)

Lapsilla tehtiin kliininen tutkimus samalla rokotteella. Hyvin yleisesti raportoituja yleisiä haittavaikutuksia ikäryhmässä 6–35 kuukautta olivat pistoskohdan punoitus, lihaskivut, ärtyneisyys ja poikkeava itkeminen. Hyvin yleisesti raportoituja reaktioita ikäryhmässä 36 kuukautta - 17 vuotta olivat kipu, päänsärky ja väsymys.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia rutiinikäytön jälkeen:

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat esiintyneet päivien tai viikkojen kuluttua Focetria H1N1v-rokotuksen jälkeen.

Yleistyneet ihoreaktiot, mukaan lukien kutina, urtikaria (nokkosihottuma), ihottuma tai ihon ja limakalvojen turpoaminen.

Suolistohäiriöt, kuten pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja ripuli.

Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, pyöräytys.

Neurologiset häiriöt, kuten voimakas yhä tai useampaa hermoa pitkin tuntuva pistävä tai sykkivä kipu, pistely, halvaantuminen ja neuriitti (hermotulehdus).

Suurentuneet imusolmukkeet, sydämentykytykset, heikotus, kivut raajoissa ja yskä.

Allergiset reaktiot, joiden yhteydessä mahdollisesti hengenahdistusta, hengityksen vinkuminen, kurkun turpoaminen, tai verenpaineen lasku liian alhaiselle tasolle, mikä hoitamattomana voi johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä ja osaavat antaa oikeanlaista ensiapua tarvittaessa.

Lapsilla ja nuorilla suoritetuista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat haittavaikutusten lievää vähenemistä rokotuksen toisen annoksen jälkeen, kuumeeseen yleisyys ei myöskään lisääntynyt.

Lisäksi seuraavia alla lueteltuja haittavaikutuksia on todettu vuosittain influenssan ehkäisyyn annettujen rokotusten antamisen jälkeisinä päivinä tai viikkoina. Näitä haittavaikutuksia saattaa ilmetä myös Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-rokotuksen seurauksena.

Verihiutaleiden niukkuus, joka voi johtaa verenvuotoon tai mustelmiin.

Vaskuliitti (verisuonitulehdus, joka voi aiheuttaa ihottumaa, nivelkipua ja munuaissairauksia), monimuotoinen rakkulainen punavihoittuma (eräänlainen allerginen ihoreaktio, jonka aiheuttavat lääkkeet, infektiot tai sairaudet).

Neurologiset häiriöt, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), sekä Guillain–Barrén oireyhtymänä tunnettu halvaustyyppi.

Jos mitä tahansa näistä haittavaikutuksista ilmenee, kerro niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille.

5. PREPANDEMIC INFLUENZA VACCINE (H5N1) (SURFACE ANTIGEN, INACTIVATED, ADJUVANTED) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics-valmistetta pakkauksessa ja myyntipäällysmarkkinöissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics sisältää

- Vaikuttava aine:
Influenssaviruksen pinta-antigeenejä (hemagglutiniini ja neuraminidaasi)* seuraavasta kannasta:
A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kaltaisen kanta (NIBRG-14) 7,5 mikrogrammaa** 0,5 ml:n annosta kohti
* tuotettu kananmunissa
** ilmaistaan mikrogrammoina hemagglutiniinia.
- Adjuvantti MF59C.1:
Yksi 0,5 ml:n rokoteannos sisältää 9,75 mg skvaleenia, 1,175 mg polysorbaatti 80:tä ja 1,175 mg sorbitaanitrioleaattia.
- Muut aineet:
Muut aineet ovat: natriumkloridi, kaliumkloridi, kaliumdihydrogeenifosfaatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, magnesiumkloridihydraatti, kalsiumklorididihydraatti, natriumsitraatti, sitruunahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Prepandemic Influenza vaccine (H5N1) (surface antigen, inactivated, adjuvanted) Novartis Vaccines and Diagnostics injektioneste, suspensio esitetyssä ruiskussa.

Suspensio on maidonvalkoinen neste.

Se toimitetaan käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa, joka sisältää yhden 0,5 ml:n kerta-annoksen injektiota varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1
Siena, Italia.

Valmistaja

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Loc. Bellaria - 53018 Rosia
Sovicille (SI), Italia.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa