

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prepandrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valmiiksi saatettu 1 annos (0,5 ml) sisältää:

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kaltainen kanta (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammaa**

* tuotettu kananmunissa

** hemagglutiniini

AS03 adjuvantti, joka sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa); DL-alfa-tokoferyyliä (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa).

Käyttövalmiina suspensio ja emulsio muodostavat moniannospakkauksen. Annosten lukumäärä per injektio, ks. kohta 6.5

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Rokote sisältää 5 mikrogrammaa tiomersaalia (ks. kohta 4.4)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

Suspensio: Väritön, hieman himmeä neste.

Emulsio: Melkein valkoinen tai keltainen, homogeeninen, maitomainen 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 H5N1-alatyyppejä sisältävää rokotetta (Ks. kohta 5.1).

Prepandrixia tulee käyttää virallisten suositusten mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 18-vuotiaat aikuiset:

1 x 0,5 ml annos valittuna päivänä.

Toinen 0,5 ml annos annetaan aikaisintaan kolmen viikon kuluttua ja enintään kahdentoista kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta maksimaalisen tehon saavuttamiseksi.

Erityisryhmät

Hyvin rajoitettuun tietoon perustuen > 80-vuotiaat saattavat tarvita kaksinkertaisen annoksen Prepandrixia valittuna päivänä ja uudestaan aikaisintaan kolmen viikon kuluttua immuunivasteen saavuttamiseksi (ks. kohta 5.1).

Prepandrixin täydellinen rokotussarja koostuu kahdesta annoksesta. Henkilöille, jotka aikaisemmin ovat saaneet yhden tai kaksi Prepandrix-annosta, jotka sisälsivät toisesta kannasta peräisin olevaa hemagglutiniini-(HA) antigeenia kuin pandemiainfluenssa-kanta, mutta saman alatyypin haaraa, voidaan kuitenkin antaa kerta-annos Adjupanrixia kahden annoksen sijaan, mikä on rokottamattomille annettava rokotussarja. Tämä edellyttää kuitenkin, että pandemia on virallisesti julistettu.

Pediatriset potilaat

Prepandrixin turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaille lapsille ja 10–17-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältäneen rokotteen puolikkaan rokoteannoksen (eli 1,875 µg HA:ta ja puolet AS03-adjuvantin määrästä) annosta 3–9-vuotiaille lapsille päivinä 0 ja 21 on hyvin rajoitetusti turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa. Ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Immunisaatio aikaansaadaan antamalla injektio lihakseen mieluiten olkavarren hartialihakseen tai anterolateraaliseen reisilihakseen (riippuen lihasmassasta).

Kaksinkertaista annosta annettaessa annokset on annettava vastakkaisiin raajoihin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Aikaisempi anafylaktinen (i.e. hengenvaarallinen) reaktio jollekin rokotteen aineosalle tai jäämäaineelle (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti ja natriumdeoksikolaatti). Ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 6.1.

Immunisaatiota tulee lykätä henkilöillä, joilla on vaikea kuumetauti tai akuutti infektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Prepandrixia henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys (muu kuin anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tiomersaalille ja jäämäaineille (kananmunan ja kananpojan proteiini, ovalbumiini, formaldehydi, gentamysiinisulfaatti ja natriumdeoksikolaatti).

Kuten kaikilla injisoitavilla rokotteilla, käsillä on aina oltava asianmukainen hoitovalmius ja seuranta harvinaisten anafylaktisten tapahtumien varalta.

Prepandrixia ei saa missään tapauksessa antaa suoneen. Prepandrixin annosta ihonalaisena injektiona ei ole tietoa. Terveystietojen henkilöstön on punnittava hyödyt ja mahdolliset riskit, kun Prepandrixia annetaan henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, joka on lihaksensisäisen injektion vasta-aihe. Rokotteen mahdollisen hyödyn tulee olla verenvuodon riskiä suurempi.

AS03-adjuvanttia sisältävien rokotteiden antamisesta ennen tai jälkeen toisten tyyppisten prepandeemisten tai pandeemisten influenssa-rokotteiden antoa, ei ole tietoa.

Vasta-ainemuodostus saattaa olla riittämätöntä potilailla, joilla on endogeeninen tai iatrogeeninen immunosuppressio.

Suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla (Ks. kohta 5.1).

Rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, saattaa esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Toiseen AS03-adjuvanttia sisältävään rokotteeseen (Pandemrix H1N1, joka valmistetaan samalla tehtaalla kuin Prepandrix) liittyvät epidemiologiset tutkimukset useissa Euroopan maissa ovat osoittaneet rokotetuilla lisääntyneen narkolepsiariskin, katapleksiaan liittyen tai ilman, verrattuna rokottamattomiin. Lapsilla/nuorilla (20 ikävuoteen asti), nämä tutkimukset ovat osoittaneet 1,4–8 lisätapausta 100 000 rokotettua kohden. Yli 20-vuotiailla aikuisilla saatavilla oleva epidemiologinen tieto on osoittanut noin yhden lisätapauksen 100 000 rokotettua kohden. Nämä tiedot viittaavat ylimääräisen riskin pienenemiseen rokotusiän noustessa. Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoja, jotka viittaisivat Prepandrixiin liittyvän narkolepsiariskiä.

Pediatriset potilaat

Kliiniset tiedot alle 6-vuotiailla lapsilla, jotka olivat saaneet kaksi annosta pandemiavalmius- tai zoonoosi-influenssarokotetta (H5N1), viittaavat kuumeen esiintymistiheyden nousuun (kainalosta mitattuna $\geq 38^{\circ}\text{C}$) toisen annoksen jälkeen. Tästä syystä kuumeen seurantaa ja kuumeen alentamiseen tähtääviä toimenpiteitä (kuten kuumetta alentavan lääkityksen anto kliinisen tilanteen mukaan) suositellaan nuorille lapsille (esim. alle 6-vuotiaille) rokotuksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prepandrixin ja muiden rokotteiden samanaikaisesta annosta ei ole tietoa. Jos toisen rokotteiden samanaikaista antamista harkitaan, rokotukset tulee antaa eri raajoihin. On huomattava, että haittavaikutukset saattavat voimistua.

Immunosuppressiohoitoa saavilla potilailla immuunivaste voi jäädä heikommaksi.

Influenssarokotuksen jälkeen on havaittu vääriä positiivisia tuloksia serologisissa testeissä, joissa käytettiin ELISA-menetelmää ihmisen immuunikatovirus-1- (HIV1-), hepatiitti C-virus- ja erityisesti HTLV-1-vasta-aineiden havaitsemiseksi. Näissä tapauksissa Western blot -menetelmä on negatiivinen. Ohimenevät väärät positiiviset tulokset voivat johtua rokotteiden aikaansaamasta IgM-muodostuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tällä hetkellä ei ole tietoja Prepandrixin käytöstä raskauden aikana.

Raskaana olevia naisia on rokotettu AS03-adjuvanttia ja H1N1v HA:ta sisältävällä rokotteella raskauden kaikissa vaiheissa. Tällä hetkellä tietoa on rajoitetusti arviolta yli 200 000 naisesta, jotka rokotettiin raskauden aikana. Prospektiivisessä kliinisessä tutkimuksessa seurattiin 100 raskautta ja tässä tutkimuksessa haitallisten vaikutusten riski ei noussut.

Eläintutkimukset eivät viittaa lisääntymiseen kohdistuvaan toksisuuteen A/Vietnam/1194/2004-kantaa sisältävällä Prepandrixilla (ks kohta 5.3).

Raskaana olevia naisia on rokotettu erilaisilla ei-adjuvanttia sisältävillä, inaktivoiduilla kausirokotteilla ja tulokset eivät viittaa epämuodostumiin eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen.

Prepandrixin käyttöä voidaan harkita raskauden aikana, jos tämä katsotaan välttämättömäksi. Viralliset suositukset on otettava huomioon.

Imetys

Prepandrixia voidaan antaa imettäville äideille.

Hedelmällisyys

Tietoa vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) saattavat vaikuttaa autolla-ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Haittavaikutusten ilmaantuvuudet on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa antamalla rokote noin 5000:lle 18 vuotta täyttäneelle henkilölle. Annettu Prepandrix-rokote sisälsi vähintään 3,75 mikrogrammaa HA:ta, joka oli peräisin A/Vietnam/1194/2004-kannasta (H5N1).

18–60-vuotiailla aikuisilla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset rokotteen antamisen jälkeen olivat kipu injektio kohdassa (76,6 %), lihaskivut (46,8 %), väsymys (43,6 %), päänsärky (25,3 %) ja nivelkipu (13,5 %).

Yli 60-vuotiailla yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus rokottamisen jälkeen oli kipu injektio kohdassa (32,6 %).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa koehenkilöille (N=201) annettiin Prepandrixia, jossa oli 3,75 mikrogrammaa A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA/AS03:a, haittavaikutusten laatu ja incidenssi oli kaiken kaikkiaan sama kuin alla on esitetty.

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan seuraavilla frekvensseillä:

Frekvenssit raportoidaan seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$)
Harvinaiset:	($\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$)
Hyvin harvinaiset:	($< 1/10000$)

Ei-toivotut vaikutukset on esitetty jokaisessa frekvenssiluokassa alenevassa vakavuusasteessa.

Veri ja imukudos

Yleiset: lymfadenopatia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: tuntohäiriö, uneliaisuus, huimaus

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset: maha-suolikanavan oireet (kuten ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi).

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: ekkymoosi injektiokohdassa, lisääntynyt hikoilu

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: nivelkipu, lihaskipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: kovettumaa, turvotusta, kipua ja punoitusta pistoskohdassa, kuume, väsymys

Yleiset: vilunväristykset, influenssankaltainen sairaus, reaktiot injektiokohdassa (kuumotusta, kutinaa)

Melko harvinaiset: huonovointisuus

Prepandrixista ei ole olemassa markkinoille tulon jälkeisiä tietoja.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia AS03-adjuvantia ja A/Kalifornia/7/2009 (H1N1)-kannasta peräsin olevaa HA:ta sisältävästä rokotteesta:

Immuunijärjestelmä

Anafylaksia, allergiset reaktiot

Hermosto

Kuumekouristukset

Iho ja ihonalainen kudokset

Angioedeema, yleistyneet ihoreaktiot, urtikaria

Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on kolmivalenttisilla interpandemiarokotteilla raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Harvinaiset:

Neuralgiat, ohimenevä trombosytopenia.

Hyvin harvinaiset:

Vaskuliittia ja siihen liittyviä ohimeneviä munuaisoireita.

Neurologisia häiriöitä kuten enkefalomyeliittia, neuriittia ja Guillain-Barrén oireyhtymää.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa (D-H5N1-009) arvioitiin reaktogeenisuutta 3–5-vuotiailla ja 6–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat joko kaksi aikuisten (eli 0,5 ml) annosta tai kaksi puolikasta aikuisten (eli 0,25 ml) annosta (21 päivän välein) pandemiavalmiusrokotetta (H5N1 A/Vietnam/1194/2004, joka oli valmistettu Dresdenissä).

Paikallisten ja yleisoireisten kerättyjen haittavaikutusten esiintymistiheydessä havaittiin ero puolikkaan aikuisten annoksen ja aikuisten annoksen välillä molempien annosten jälkeen. Toisen puolikkaan aikuisten annoksen tai aikuisten annoksen anto ei lisännyt reaktogeenisuutta lukuun ottamatta yleisoireita, joita esiintyi enemmän toisen aikuisten annoksen jälkeen. Erityisesti kuumeen esiintymistiheys nousi < 6-vuotiailla Haittavaikutusten annoskohtainen esiintymistiheys oli seuraava:

Haittavaikutukset	3–5-vuotiaat		6–9-vuotiaat	
	Puolikas annos	Kokonainen annos	Puolikas annos	Kokonainen annos
Kovettuma	9,9 %	18,6 %	12,0 %	12,2 %
Kipu	48,5 %	62,9 %	68,0 %	73,5 %
Punoitus	10,9 %	19,6 %	13,0 %	6,1 %
Turvotus	11,9 %	24,7 %	14,0 %	20,4 %
Kuume (>38°C)	4,0 %	11,3 %	2,0 %	17,3 %
Kuume (>39°C)				
- annoskohtainen esiintymistiheys	2,0 %	5,2 %	0 %	7,1 %
- esiintymistiheys rokotettua kohden	3,9 %	10,2 %	0 %	14,3 %
Uneliaisuus	7,9 %	13,4 %	NA	NA
Ärtynisyys	7,9 %	18,6 %	NA	NA
Ruokahaluttomuus	6,9 %	16,5 %	NA	NA
Vilunväristykset	1,0 %	12,4 %	4,0 %	14,3 %

NA (not available) = ei tietoa

Muissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa 6 kuukauden–17 vuoden ikäisille lapsille annettiin Prepandrixia, joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheydessä (mukaan lukien injeksiokohdan kipu, punoitus ja kuume) havaittiin nousua toisen annoksen jälkeen alle 6-vuotiailla lapsilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste) säilöntäaineena. Tästä syystä herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Influenssarokote, ATC-koodi: J07BB02.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immuunivaste A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannalle

Kliinisessä tutkimuksessa (Q-Pan-H5N1-001) 140 koehenkilölle annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Rokote annettiin päivinä 0 ja 21. Koehenkilöt olivat 18–60-vuotiaita. Anti-HA-vasta-aineiden vasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/05/2005-kannalle		
	Päivä 21 N=140	Päivä 42 N=140	Päivä 180 N=138
Suojaava vasta-ainetaso ¹	45,7 %	96,4 %	49,3 %
Serokonversio-frekvenssi ²	45,7 %	96,4 %	48,6 %
Serokonversio-kerroin ³	4,7	95,3	5,2

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset 79,2 %:lla henkilöistä 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, 95,8 % 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta ja 87,5 % kuuden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa 49 koehenkilölle annettiin kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Rokote annettiin päivinä 0 ja 21. Koehenkilöt olivat 18–60-vuotiaita. Päivänä 42 anti-HA-vasta-aineiden serokonversiofrekvenssi oli 98 %, kaikki koehenkilöt saavuttivat suojaavat vasta-ainetasot ja serokonversiokerroin oli 88,6. Tämän lisäksi neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat vähintään 1:80 kaikilla koehenkilöillä.

AS03-adjuvantia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen anto

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-009) 3–5-vuotiaat ja 6–9-vuotiaat lapset saivat joko kaksi kokonaista (0,5 ml) tai kaksi puolikasta annosta (0,25 ml) rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta päivinä 0 ja 21. Päivänä 42 anti-HA-vasta-aineen vastet olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	3–5 -vuotiaat		6–9 -vuotiaat	
	Puolikas annos N=49	Kokonainen annos N=44	Puolikas annos N=43	Kokonainen annos N=43
Suojaava vasta-ainetaso ¹	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonversio-frekvenssi ²	95,9 %	100 %	100 %	100 %
Serokonversio-kerroin ³	78,5	191,3	108,1	176,7

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Hemagglutinaation inhibitio (HI) titterin $\geq 1:40$ kliinistä merkitystä lapsilla ei tunneta.

D-Pan-H5N1-009-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle					
	3–5 -vuotiaat					
	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos (N=50)	Kokoinainen annos (N=29)	Puolikas annos (N=47)	Kokoinainen annos (N=27)	Puolikas annos (N=27)	Kokoinainen annos (N=26)
Suojaava vasta-ainetaso ¹	56,0 %	82,8 %	38,3 %	48,1 %	38,3 %	73,1 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle					
	6–9-vuotiaat					
	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos (N=44)	Kokoinainen annos (N=41)	Puolikas annos (N=37)	Kokoinainen annos (N=35)	Puolikas annos (N=37)	Kokoinainen annos (N=34)
Suojaava vasta-ainetaso ¹	63,6 %	78,0 %	24,3 %	62,9 %	24,3 %	67,6 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Päivänä 42 ja 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua neutraloivan vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle				
	3–5-vuotiaat				
	21 päivää toisen annoksen jälkeen	6 kk kuluttua rokotuksesta	12 kk kuluttua rokotuksesta	24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos N=47	Kokoinainen annos N=42	Puolikas annos N=49	Puolikas annos N=47	Puolikas annos N=47
GMT ¹	1044,4	4578,3	781,2	238,9	302,5
Serokonversio-frekvenssi ²	95,6 %	97,4 %	87,2 %	82,2 %	80,0 %
$\geq 1:80$ ³	100 %	100 %	100 %	93,6 %	95,7 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle				
	6–9-vuotiaat				
	21 päivää toisen annoksen jälkeen	6 kk kuluttua rokotuksesta	12 kk kuluttua rokotuksesta	24 kk kuluttua rokotuksesta	
	Puolikas annos	Kokoinainen annos N=40	Puolikas annos N=36	Puolikas annos N=38	

	N=42	annos N=42			
GMT ¹	1155,1	3032,5	756,1	179,4	234,5
Serokonversio- frekvenssi ²	100 %	100 %	95,0 %	67,6 %	63,9 %
≥1:80 ³	100 %	100 %	100 %	86,1 %	97,4 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Euroopan lääkevirasto on lykännyt velvoitetta toimittaa tulokset Prepandrixilla tehdyistä tutkimuksista, joissa on tutkittu yhdellä tai useammalla pediatriisella alaryhmällä influenssainfektiota, jonka aiheuttaja on rokotteen sisältämä tai rokotteen sisältämän kannan sukuinen influenssakanta (ks. kohta 4.2 koskien pediatriasta käyttöä).

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog:a A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen aikaansaama ristiin reagoiva immuunivaste

Kun 140 koehenkilölle, jotka olivat 18–60-vuotiaita, annettiin päivinä 0 ja 21 kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog:a A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA-vasta-aineet A/Vietnam/1194/2004-kantaa vastaan olivat seuraavat:

anti-HA vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle	
	Päivä 21 N= 140	Päivä 42 N=140
Suojaava vasta-ainetaso ¹	15 %	59,3 %
Serokonversio-frekvenssi ²	12,1 %	56,4 %
Serokonversio- kerroin ³	1,7	6,1

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli ≥ 1:40;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetaso titteri oli ≥ 1:40 rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Päivänä 180 suojaavat vasta-ainetasot olivat 13 %.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa A/Vietnam-kantaa vastaan olivat nelinkertaiset 49 %:lla henkilöistä 21 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta, 67,3 %:lla 21 päivän kuluttua toisesta annoksesta ja 44,9 %:lla kuuden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen aikaansaama ristiin reagoiva immuunivaste

3–5-vuotiailla ja 6–9-vuotiailla lapsilla, jotka saivat joko kaksi kokonaista tai kaksi puolikasta annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 µg A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) -kannasta peräisin olevaa HA:ta, anti-HA-vasta-aineen vasteet A/Indonesia/5/2005-kannalle päivänä 42 olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle			
	3–5-vuotiaat		6–9-vuotiaat	
	Puolikas annos N=49	Kokonainen annos N=44	Puolikas annos N=43	Kokonainen annos N=43
Suojaava vasta-ainetaso ¹	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %

Serokonversio- frekvenssi ²	71,4 %	95,5 %	74,4 %	79,1 %
Serokonversio- kerroin ³	10,7	33,6	12,2	18,5

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

D-Pan-H5N1-009-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta- aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle					
	3–5-vuotiaat					
	Kuukausi 6		Kuukausi 12		Kuukausi 24	
	Puolikas annos N=49	Koko- nainen annos N=27	Puolikas annos N=47	Koko- nainen annos N=27	Puolikas annos N=47	Koko- nainen annos N=26
Suojaava vasta- ainetaso ¹	6,1 %	70,4 %	36,2 %	44,4 %	10,6 %	53,8 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Anti-HA-vasta- aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle					
	6–9-vuotiaat					
	Kuukausi 6		Kuukausi 12		Kuukausi 24	
	Puolikas annos N=42	Koko- nainen annos N=34	Puolikas annos N=36	Koko- nainen annos N=35	Puolikas annos N=37	Koko- nainen annos N=34
Suojaava vasta- ainetaso ¹	4,8 %	64,7 %	19,4 %	42,9 %	10,8 %	29,4 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Lisäksi lapsiryhmässä, joka sai puolikkaan rokoteannoksen, niiden tutkittavien määrä, jotka saavuttivat neutraloivien vasta-aineiden titterin yli 1:80, säilyi korkeana 24 kuukauteen asti ensimmäisen annoksen jälkeen. Neutraloivan vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Indonesia/5/2005-kannalle							
	3–5-vuotiaat				6–9-vuotiaat			
	Päivä 42 N=46	Kuukausi 6 N=48	Kuukausi 12 N=47	Kuukausi 24 N=47	Päivä 42 N=42	Kuukausi 6 N=40	Kuukausi 12 N=35	Kuukausi 24 N=38
GMT ¹	331,4	242,1	177,7	188,5	412,1	208,4	128,1	146,0
Sero- positiivisuus- frekvenssi ²	95,6 %	93,0 %	97,9 %	97,9 %	97,2 %	97,3 %	94,4 %	97,4 %
$\geq 1:80$ ³	75,6 %	72,1 %	85,1 %	80,9 %	88,9 %	70,3 %	86,1 %	81,6 %

¹ Geometric Mean Titre

² % tutkittavista, joiden titteri $\geq 1:28$

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Vaihtoehtoiset ohjelmat

Pidennettyä rokotusväliä tutkittiin tutkimuksessa D-H5N1-012, jossa ryhmä 18-60-vuotiaita koehenkilöitä sai kaksi annosta Prepandrixia, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004 –kannan, 6 tai 12 kuukauden välein. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 6 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja A/Vietnam/1194/2004-kannalle vasteen saaneiden osuudet olivat 89,6 % ja 95,7 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 12 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja A/Vietnam/1194/2004-kannalle vasteen saaneiden osuudet olivat 92,0 % ja 100 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös ristireagoivaa immuunivastetta A/Indonesia/5/2005-kannalle. Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 6 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja rokotteelle vasteen saaneiden osuudet olivat 83,3 % ja 100 % Koehenkilöillä, jotka saivat rokotteen 12 kuukauden välein, suojaavan vasta-ainetason saavuttaneiden ja rokotteelle vasteen saaneiden osuudet olivat 84,0 % ja 100 % 21 päivää toisen annoksen jälkeen.

AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta sisältävän rokotteen anto yhtenä annoksena koehenkilöille, jotka olivat saaneet aikaisemmin yhden tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta.

Kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-012) 18–60-vuotiaille koehenkilöille annettiin AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog HA:ta sisältävää rokotetta, jonka HA oli peräisin joko A/Vietnam/1194/2004-kannasta tai Indonesia/5/2005-kannasta. Rokotus annettiin kuuden kuukauden kuluttua siitä, kun alustavana rokotuksena oli annettu yksi tai kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Alustavat rokotukset oli annettu päivänä 0 tai päivinä 0 ja 21. Anti-HA-vasteet olivat seuraavat:

<u>anti-HA vasta-aine</u>	A/Vietnam-vaste 21 päivää A/Vietnam-tehosteannoksen jälkeen N=46		A/Indonesia-vaste 21 päivää A/Indonesia-tehosteannoksen jälkeen N=49	
	Yhden alustavan annoksen jälkeen	Kahden alustavan annoksen jälkeen	Yhden alustavan annoksen jälkeen	Kahden alustavan annoksen jälkeen
Suojaava vasta-ainetaso	89,6 %	91,3 %	98,1 %	93,9 %
Tehosteannoksen serokonversio-frekvenssi ²	87,5 %	82,6 %	98,1 %	91,8 %
Tehosteannoksen kerroin ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Tehosteannoksen serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ tehostekerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Riippumatta siitä, oliko yksi tai kaksi alustavaa rokotusannosta annettu kuusi kuukautta aikaisemmin, suojaavat vasta-ainetasot A/Indonesia-kantaa vastaan olivat > 80 %, kun annos sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Suojaava vasta-ainetaso A/Vietnam-kantaa vastaan oli > 90 %, kun annos sisälsi AS03-adjuvanttia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat kaikilla koehenkilöillä vähintään 1:80 kumpaakin kantaa vastaan riippumatta siitä, mitä kantaa rokotteen sisältämä HA edusti ja riippumatta siitä, montako alustavaa annosta koehenkilö oli saanut.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-015) 39 koehenkilöä, jotka olivat 18–60-vuotiaita, sai annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Tämä tehosteannos annettiin 14 kuukauden kuluttua siitä, kun he olivat saaneet kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Nämä alustavat rokotukset annettiin päivinä 0 ja 21. Suojaavat vasta-ainetasot A/Indonesia-kantaa vastaan olivat 92 %:lla päivänä 21 ja 69,2 %:lla päivänä 180 rokoteannoksen jälkeen.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-038) 387 koehenkilöä, jotka olivat 18–60-vuotiaita, sai yhden annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Indonesia/5/2005-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Tämä tehosteannos annettiin 36 kuukauden kuluttua siitä, kun he olivat saaneet kaksi annosta rokotetta, joka sisälsi kaksi annosta A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Suojaava vasta-ainetaso, tehosteannoksen serokonversiofrekvenssi ja tehostekerroin A/Indonesia/5/2005-kantaa vastaan 21 päivän kuluttua tehosteannoksesta olivat 100 %, 99,7 % ja 123,8 %.

Muu tieto

A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevan 3,75 mikrog HA:ta ja AS03-adjuvantia sisältävän rokotteen on osoitettu aikaansaavan A/Indonesia/05/2005-kantaa vastaan anti-HA ja neutraloivien vasta-aineiden vasteita, jotka olivat vertailukelpoisia A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevan 3,75 mikrog HA:ta ja AS03-adjuvantia sisältävän rokotteen aikaansaamaan A/Vietnam/1194/2004-immuunivasteen kanssa. Tästä syystä katsotaan, että A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa 3,75 mikrog HA:ta ja AS03-adjuvantia sisältävällä rokotteella saatua tietoa voidaan soveltaa A/Indonesia/05/2005-kannasta peräisin olevaa 3,75 mikrog HA:ta ja AS03-adjuvantia sisältävään rokotteeseen.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin AS03-adjuvantia ja A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) kannasta peräisin olevaa 3,75 mikrog HA:ta sisältävän rokotteen immunogeenisuutta 18–60-vuotiailla, anti-hemagglutiniini (anti-HA) vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

anti-HA vasta- aine	A/Vietnam/1194/2004 immuunivaste				
	0, 21 päivän rokotusohjelma (D-Pan-H5N1-002)		0, 6 kuukauden rokotusohjelma (D-Pan-H5N1-012)		
	21 päivää ensimmäisestä annoksesta N=925	21 päivää toisesta annoksesta N=924	21 päivää ensimmäisestä annoksesta N=55	7 päivää toisesta annoksesta N=47	21 päivää toisesta annoksesta N=48
Suojaava vasta-ainetaso ¹	44,5 %	94,3 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonversio- frekvenssi ²	42,5 %	93,7 %	38,2 %	89,4 %	89,6 %
Serokonversio- kerroin ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetason titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seropositiivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat nelinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde.

Neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat nelinkertaiset 96,0 %:lla henkilöistä, kun heille annettiin kaksi annosta 21 päivän tai kuuden kuukauden välein. Titteri oli vähintään 1:80 98-100 %:lla koehenkilöistä.

D-Pan-H5N1-002-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12, 24 ja 36 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	6 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=256	12 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=559	24 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=411	36 kuukautta ensimmäisestä annoksesta N=387
Suojaava vasta-ainetaso ¹	40,2 %	23,4 %	16,3 %	16,3 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (D-Pan-H5N1-010) 297 yli 60-vuotiaasta koehenkilöä (ryhmitelty 61–70-vuotiaisiin, 71–80-vuotiaisiin ja yli 80-vuotiaisiin) sai joko kerta-annoksen tai kaksinkertaisen annoksen rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Rokotukset olivat päivinä 0 ja 21. Päivänä 42 anti-HA-vasta-aineen vasteet olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle (D42)					
	61–70-vuotiaat		71–80-vuotiaat		> 80-vuotiaat	
	kerta-annos N=91	kaksinkertainen annos N=92	kerta-annos N=48	kaksinkertainen annos N=43	kerta-annos N=13	kaksinkertainen annos N=10
Suojaava vasta-ainetaso ¹	84,6 %	97,8 %	87,5 %	93,0 %	61,5 %	90,0 %
Serokonversiofrekvenssi ²	74,7 %	90,2 %	77,1 %	93,0 %	38,5 %	50,0 %
Serokonversio-kerroin ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$;

² Serokonversiofrekvenssi: ne henkilöt, jotka olivat joko seronegatiivisia ennen rokotusta ja joiden suojaava vasta-ainetaso titteri oli $\geq 1:40$ rokotuksen jälkeen tai jotka olivat seroposiitivisia ennen rokotusta ja joiden titterit nousivat kaksinkertaisiksi;

³ serokonversiokerroin: rokotuksen jälkeisen GMT-titterin (geometric mean titre) ja rokotusta edeltävän GMT-titterin suhde

Vaikka riittävä immuunivaste saavutettiin päivänä 42, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kerta-annoksena rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004-kannasta peräisin olevaa HA:ta, vaste oli korkeampi, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kaksinkertainen annos.

Seronegatiivisista > 80-vuotiaista koehenkilöistä (N=5) on hyvin rajoitetusti tietoa. Suojaavaa vasta-ainetasoa ei havaittu yhdelläkään koehenkilöistä, kun heille annettiin kaksi kertaa kerta-annoksena rokotetta, joka sisälsi AS03-adjuvantia ja 3,75 mikrog A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-kannasta peräisin olevaa HA:ta. Suojaava vasta-ainetaso havaittiin kuitenkin 75 %:lla päivänä 42, kun koehenkilöille annettiin kaksi kertaa kaksinkertainen annos,

D-Pan-H5N1-010-tutkimuksen tutkittavilla seurattiin immuunivasteen säilymistä. Suojaavat vasta-ainetasot 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta olivat seuraavat:

Anti-HA-vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle					
	6 kk kuluttua rokotuksesta		12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	kerta-annos (N=140)	kaksinkertainen annos	kerta-annos (N=86)	kaksinkertainen annos	kerta-annos (N=86)	kaksinkertainen annos

		(N=131)		(N=81)		(N=81)
Suojaava vasta-ainetaso ¹	52,9 %	69,5 %	45,3 %	44,4 %	37,2 %	30,9 %

¹ Suojaava vasta-ainetaso: ne henkilöt, joiden hemagglutinaation inhibitio (HI) titteri oli $\geq 1:40$

Lisäksi neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa nelinkertaistuivat päivästä 0 päivään 42 44,8 %:lla ja 56,1 %:lla koehenkilöistä eri annosryhmissä ja titteri oli päivänä 42 vähintään 1:80 96,6 %:lla ja 100 %:lla koehenkilöistä eri annosryhmissä.

12 ja 24 kuukauden kuluttua rokotuksesta neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat seuraavat:

Seerumin neutraloiva vasta-aine	Immuunivaste A/Vietnam/1194/2004-kannalle			
	12 kk kuluttua rokotuksesta		24 kk kuluttua rokotuksesta	
	kerta-annos N=51	kaksinkertainen annos N=54	kerta-annos N=49	kaksinkertainen annos N=54
GMT ¹	274,8	272,0	391,0	382,8
Serokonversio-frekvenssi ²	27,5 %	27,8 %	36,7 %	40,7 %
$\geq 1:80$ ³	82,4 %	90,7 %	91,8 %	100 %

¹ Geometric Mean Titre

² seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin nelinkertaistuminen

³ % tutkittavista, jotka saavuttivat seerumin neutraloivan vasta-aineen titterin vähintään 1:80

Tiedot ei-kliinisistä tutkimuksista

Kykyä aikaansaada suoja rokotteen homologisia ja heterologisia kantoja vastaan tutkittiin ei-kliinisesti altistamistutkimuksissa freteillä.

Fretit jaettiin neljään ryhmään, joissa oli kuusi eläintä kussakin ryhmässä. Fretit immunisoitiin antamalla AS03 adjuvanttia sisältävä rokote lihakseen. Rokotteen HA oli peräisin H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14) kannasta. Homologisessa altistumistutkimuksessa eläimille annettiin 15, 5, 1,7 tai 0,6 mikrogramman HA-annoksia ja heterologisessa altistumistutkimuksessa eläimille annettiin 15, 7,5, 3,8 tai 1,75 mikrogramman HA-annoksia. Kontrolliryhmät saivat pelkkää adjuvanttia, ilman adjuvanttia olevaa rokotetta (15 mikrog HA) tai fosfaattipuskuria sisältävää suolaliuosta. Fretit rokotettiin päivinä 0 ja 21 ja altistettiin intratrakeaalisesti päivänä 49 tappavalla annoksella H5N1/A/Vietnam/1194/04-virusta tai heterologista H5N1/A/Indonesia/5/05-virusta. Adjuvanttia sisältävää rokotetta saaneista eläimistä 87 % ja vastaavasti 96 % kestivät tappavan annoksen homologista tai heterologista virusta. Rokotetuilla eläimillä viruksen erittymistä lähengitysteihin havaittiin vähemmän kuin kontrolleilla, mikä viittaa virustransmission pienentyneeseen riskiin. Ilman adjuvanttia olevaa rokotetta saaneet eläimet ja pelkkää adjuvanttia saaneet kontrolliryhmän eläimet kuolivat tai lopetettiin kolme tai neljä päivää altistumisen jälkeen, sillä ne olivat kuolemaisillaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tietojen mukaan ihmiseen ei kohdistu erityisiä haittavaikutuksia. Päätelmät perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin, akuutin ja toistuvan annostuksen toksisuuskokeisiin sekä paikallisen siedettävyyden, naaraan fertiliteetin, alkio-sikiö -kehityksen ja postnataalivaiheen tutkimuksiin (imetyksen loppuun asti). Lisäntymistutkimukset on suoritettu Prepandrixilla, joka sisälsi A/Vietnam/1194/2004-kantaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suspensiota sisältävä injektioapullo:

Polysorbaatti 80

Oktoksynol 10

Tiomersaali

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na_2HPO_4)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH_2PO_4)

Kaliumkloridi (KCl)

Magnesiumkloridi (MgCl_2)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Emulsiota sisältävä injektioapullo:

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na_2HPO_4)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH_2PO_4)

Kaliumkloridi (KCl)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty. Tästä syystä tätä rokotetta ei pidä sekoittaa toisten lääkkeiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Kemialliset ja fysikaaliset säilyvyystutkimukset ovat osoittaneet, että käyttövalmis emulsio säilyy 24 tuntia 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C:ssa).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso käyttökuntoon saattamisen jälkeiset säilytysohjeet kohdasta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoko (pakkauskoot)

Yksi pakkaus sisältää:

- Yhden pakkauksen, jossa 50 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa 2,5 ml suspensiota. Korkki (butyylikumia).
- Kaksi pakkausta, joissa 25 injektiopulloa (tyypin I lasia), joissa 2,5 ml emulsiota. Korkki (butyylikumia).

Kun sekoitetaan 1 suspensiota sisältävä injektioapullo (2,5 ml) ja 1 emulsiota sisältävä injektioapullo (2,5 ml) keskenään, saadaan 10 annosta rokotetta (5 ml).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Prepandrix käsittää kaksi säiliötä:

Suspensio: moniannosinjektiopullo, jossa on antigeenia

Emulsio: moniannosinjektiopullo, jossa on adjuvanttia

Komponentit on sekoitettava keskenään ennen rokottamista.

Käsittelyohjeet (sekoittaminen) ja rokotteen antaminen:

1. Ennen sekoittamista emulsion (adjuvantin) ja suspension (antigeenin) on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ja kumpaakin injektiopulloa on ravistettava. Molempia on tarkastettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit). Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.
2. Rokote saatetaan valmiiksi vetämällä adjuvanttia sisältävän injektiopullon koko sisältö 5 ml:n ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon. On suositeltavaa käyttää 23-G neulaa. 21-G neulaa voidaan kuitenkin käyttää, jos 23-G neulaa ei ole saatavilla. Adjuvanttia sisältävää injektiopulloa on pidettävä ylösalaisin, jotta sisältö saadaan kokonaan vedetyksi ruiskuun.
3. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Käyttövalmis rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.
4. Käyttöönvalmistuksen jälkeen Prepandrix injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuositusten mukaan (ks. kohta 4.2).
5. Injektiopulloa tulee ravistaa ennen jokaista antokertaa. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml) vedetään 1 ml:n ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
7. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Sekoitettua rokotetta voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8°C:ssa) tai huoneenlämmössä alle 25°C:ssa. Jääkaapissa säilytetyn rokotteen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/453/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. toukokuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstrasse 40
D-01069 Dresden
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS: 1 PAKKAUS, JOSSA 50 SUSPENSIONIA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA JA 2 PAKKAUSTA, JOISSA 25 EMULSIONIA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prepandrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 1 annos (0,5 ml) sisältää:

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeeniä seuraavasta viruskannasta

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kaltaisen kanta (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammaa*

AS03 adjuvanttia, joka sisältää skvaleenia, DL-alfa-tokoferolia ja polysorbaatti 80:tä.

* hemagglutiniini

3. LUETTELO APUAINEISTA

Polysorbaatti 80

Oktoksynol 10

Tiomersaali

Natriumkloridi (NaCl)

Dinatriumvetyfosfaatti (Na_2HPO_4)

Kaliumdivetyfosfaatti (KH_2PO_4)

Kaliumkloridi (KCl)

Magnesiumkloridi (MgCl_2)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

50 injektiopulloa: suspensio (antigeeni)

50 injektiopulloa: emulsio (adjuvantti)

Kun sekoitetaan 1 suspensiotä sisältävä injektiopullo (2,5 ml) ja 1 emulsiota sisältävä injektiopullo (2,5 ml) keskenään, saadaan **10 annosta** rokotetta à 0,5 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Ravistettava ennen käyttöä

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio ja emulsio sekoitetaan keskenään ennen injektion antamista

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätä

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

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

Hävitä paikallisten vaatimusten mukaisesti

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/453/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS, JOSSA 50 SUSPENSIONIA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Suspensio Prepandrix-injektionesteen valmistamista varten, emulsio
Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokote)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Inaktivoitu, pilkottu influenssavirus sisältää antigeenia seuraavasta viruskannasta:

3,75 mikrogrammaa hemagglutiniinia/annos:

*Antigeeni: A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kaltainen kanta (PR8-IBCDC-RG2)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Polysorbaatti 80

Oktoksynol 10

Tiomersaali

Natriumkloridi

Dinatriumvetyfosfaatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Kaliumkloridi

Magnesiumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Antigeeni: Suspensio injektionestettä varten, emulsio

50 injektioapulloa: suspensio

2,5 ml per injektiopullo

Adjuvantti-emulsion kanssa sekoittamisen jälkeen: **10 annosta** à 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Ravistettava ennen käyttöä

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suspensio on sekoitettava yksinomaan adjuvantin kanssa ennen injeksiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätä

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/453/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKKAUS, JOSSA 25 EMULSIOTA SISÄLTÄVÄÄ INJEKTIOPULLOA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Emulsio Prepandrix-injektionesteen valmistamista varten, emulsio

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Sisältö: AS03 adjuvantti, joka sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa); DL-alfa-tokoferolia (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Natriumkloridi

Dinatriumvetyfosfaatti

Kaliumdivetyfosfaatti

Kaliumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Adjuvantti: emulsio, injektionestettä varten

25 injektiopulloa: emulsio

2,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Ravistettava ennen käyttöä

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Emulsio on sekoitettava yksinomaan antigeenin kanssa ennen injektiota.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätä

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

GSK Biologicals s.a, Rixensart – Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/453/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
SUSPENSIONA SISÄLTÄVÄ INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Antigeeni-suspensio Prepandrixia varten
A/Indonesia/05/2005 (H5N1) - johdettu kanta (PR8-IBCDC-RG2)
i.m.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan adjuvantti-emulsion kanssa ennen injektiota

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Rokote tulee käyttää 24 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta. Älä säilytä yli 25 °C:ssa.
Käyttövalmiiksi saattamisen ajankohta; päivä ja aika:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml
Adjuvantti-emulsion kanssa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 10 annosta à 0,5 ml

6. MUUTA

Säilytä (+2 - +8°C:ssa)
Ei saa jäätyä
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
EMULSIOTA SISÄLTÄVÄ INEJKTIPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Adjuvantti-emulsio Prepandrixia varten
i.m.

2. ANTOTAPA

Sekoitetaan antigeeni-suspension kanssa ennen injeksiota

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

Säilytä (+2 - +8°C:ssa).
Ei saa jäätä
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Prepandrix suspensio ja emulsio injektionestettä varten, emulsio

Prepandemiainfluenssarokote (H5N1) (virusfragmentit, inaktivoitu, adjuvanttia sisältävä rokotek)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin saat tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai terveyden-/sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä rokotek on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Prepandrix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Prepandrixia
3. Miten Prepandrix annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prepandrixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prepandrix on ja mihin sitä käytetään

Mitä Prepandrix on ja mihin sitä käytetään

Prepandrix on rokotek, jota käytetään yli 18-vuotiailla aikuisilla. Prepandrixia annetaan ennen seuraavaa pandemiainfluenssaa tai sen aikana estämään H5N1 virustyyppin aiheuttamaa influenssaa.

Pandemiainfluenssa on influenssa, joka esiintyy ajoittain. Pandemiainfluenssojen aikaväli voi olla vähemmän kuin 10 vuotta tai useita 10 vuosia. Pandemiainfluenssa leviää nopeasti ympäri maailmaa. Pandemiainfluenssan merkit ovat samankaltaiset kuin tavallisen influenssan merkit, mutta ne voivat olla vaikeammat.

Miten Prepandrix toimii

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

Kuten kaikilla rokotteilla, rokotus ei ehkä suojaa kaikkia rokotettuja infektiolta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Prepandrixia

Predpandrixia ei saa antaa:

- jos sinulla on aiemmin ollut äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio jollekin tämän rokotteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai jollekin jäämääineelle, joita voi olla hyvin pieniä määriä, kuten: kananmunan ja kananpojan proteiinille, ovalbumiinille, formaldehydille, gentamysiinisulfaatile (antibiootti) tai natriumdeoksikolaatile. Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus ja kasvojen tai kielen turvotus.
- jos sinulla on vaikea infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Näissä tapauksissa rokotusta tulee lykätä, kunnes voit paremmin. Lievä infektio, kuten nuhakuume, ei pitäisi olla ongelma, mutta neuvottele ensin lääkärin kanssa. Lääkäri neuvoo, voidaanko sinua rokottaa Prepandrixilla.

Sinun ei pidä saada Prepandrixia, jos jokin yllämainituista tilanteista koskee sinua.

Kysy lääkäriltä tai terveyden-/sairaanhoitajalta neuvoa, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Prepandrixia:

- jos sinulla on aiemmin ollut jokin allerginen reaktio – muu kuin äkillinen henkeä uhkaava allerginen reaktio - jollekin tämän rokotteen aineosalle (lueteltu kohdassa 6) tai tiomersaalille, kananmunan ja kananpojan proteiineille, ovalbumiinille, formaldehydille, gentamysiinisulfaatile (antibiootti) tai natriumdeoksikolaatile.
- jos sinulla on ongelmia immuunijärjestelmän kanssa, sillä rokotteen aikaansaama vaste saattaa silloin jäädä heikoksi.
- jos sinulle tehdään verikoe, jossa selvitetään, ovatko tietyt virukset aiheuttaneet sinulle infektiota. Muutaman viikon aikana Prepandrix-rokotuksen jälkeen testitulokset voivat olla virheellisiä. Kerro verikokeita määränneelle lääkärille, että sinut on äskettäin rokotettu Prepandrixilla.
- jos sinulla on verenvuoto-ongelma tai jos saat helposti mustelmia.

Pyörtymistä voi esiintyä pistoksena annettavan rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen. Kerro lääkärille tai hoitajalle, jos olet pyörtynyt aikaisemman pistoksena annettavan rokotuksen yhteydessä.

Jos jokin yllämainituista tilanteista koskee sinua (tai jos olet epävarma), neuvottele lääkärin tai terveyden-/sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Prepandrixia. Rokotusta ei ehkä suositella tai sitä ehkä lykätään.

Lapset

Jos lapsesi saa tätä rokotetta, sinun on hyvä tietää, että haittavaikutukset saattavat voimistua toisen annoksen jälkeen. Erityisesti kuume voi nousta yli 38 °C. Jokaisen annoksen jälkeen suositellaan tästä syystä kuumeen seurantaa, kuten myös toimenpiteitä kuumeen alentamiseksi (kuten parasetamolin tai muiden kuumetta alentavien lääkkeiden antamista).

Muut lääkevalmisteet ja Prepandrix

Kerro lääkärille tai terveyden-/sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä tai jos olet äskettäin saanut toisen rokotuksen.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos saat hoitoja, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään (esim. kortikosteroidihoitoja tai syöpään annettavaa kemoterapiaa). Prepandrix voidaan kuitenkin antaa, mutta rokotteen aikaansaama vaste voi olla heikko.

Prepandrix ei ole tarkoitettu annettavaksi samanaikaisesti joidenkin rokotteiden kanssa. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, toinen rokote on annettava toiseen käsivarteeseen. Tässä tilanteessa mikä tahansa haittavaikutus voi olla vaikeampi.

Raskaus ja imettäminen

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tämä rokote.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut haittavaikutukset (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset) voivat vaikuttaa autolla-ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. On parasta seurata Prepandrixin vaikutuksia elimistössäsi ennen kuin ryhdyt näihin aktiviteetteihin.

Prepandrix sisältää tiomersaalia

Prepandrix sisältää tiomersaalia säilytysaineena ja on mahdollista, että voit saada allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla on tunnettuja allergioita.

Prepandrix sisältää natriumia ja kaliumia

Prepandrix sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) ja vähemmän kuin 1 mmol kaliumia (39 mg) annosta kohti. Rokote on käytännöllisesti katsoen natrium- ja kaliumvapaa.

3. Miten Prepandrix annetaan

- 18-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan kaksi Prepandrix-annosta. Toinen annos annetaan aikaisintaan kolmen viikon kuluttua ja enintään kahdentoista kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.
- 80-vuotiaat ja sitä vanhemmat: sinulle annetaan mahdollisesti kaksi kaksinkertaista annosta Prepandrixia. Kaksi ensimmäistä annosta annetaan valittuna päivänä ja toiset kaksi annosta annetaan mieluiten kolmen viikon kuluttua.

Käyttö lapsille

Kliinisessä tutkimuksessa 3–9-vuotiaat lapset ovat saaneet joko kaksi aikuisten annosta (0,5 ml) tai kaksi puolikasta aikuisten annosta (0,25 ml) samankaltaista rokotetta, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Lääkäri valitsee lapsellesi sopivan annoksen.

Lääkäri tai terveyden-/sairaanhoitaja antaa Prepandrixin.

- He antavat Prepandrixin injektiona lihakseen.
- Yleensä rokote annetaan olkavarteen.
- Kaksinkertaiset annokset annetaan eri käsivarsiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen käytöstä, käänny lääkärin tai terveyden-/sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Allergiset reaktiot, jotka voivat johtaa vaaralliseen verenpaineen laskuun, joka puolestaan hoitamattomana saattaa johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä mahdollisuudesta ja heillä on tarvittava ensiapuhoito saatavilla.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleinen: voi ilmetä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä

- Väsymys
- Päänsärky
- Kipu, punoitus, turvotus tai kovettuma injektiokohdassa
- Kuume
- Lihassärky, nivelkipu

Yleinen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

- Kuumotus, kutina tai mustelma injektiokohdassa
- Lisääntynyt hikoilu, vilunväristykset, influenssan kaltaiset oireet
- Rauhasen turpoaminen niskassa, kainalokuopassa tai nivusissa

Melko harvinainen: voi ilmetä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

- Käsien ja jalkojen pistelyä ja puutumista
- Huimaus
- Väsymys
- Unettomuus
- Ripuli, oksentelu, vatsakipu, pahoinvointi
- Kutina, ihottuma
- Huono olo

Muut haittavaikutukset lapsilla

Kliinisessä tutkimuksessa 3–9-vuotiaat lapset ovat saaneet joko kaksi aikuisten annosta (0,5 ml) tai kaksi puolikasta aikuisten annosta (0,25 ml) samankaltaista rokotetta, joka sisältää A/Vietnam/1194/2004-kantaa. Haittavaikutusten esiintymistiheys oli alempi niiden lasten ryhmässä, jotka saivat puolikkaan aikuisten annoksen. Haitat eivät lisääntyneet toisen annoksen jälkeen riippumatta siitä, saivatko lapset puolikkaan vai kokonaisen aikuisten annoksen lukuun ottamatta joitakin haittavaikutuksia, jotka lisääntyivät toisen annoksen jälkeen. Erityisesti kuumeen esiintymistiheys nousi < 6-vuotiailla.

Muissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa 6 kuukauden–17 vuoden ikäisille lapsille annettiin Prepandrixia, joidenkin haittavaikutusten esiintymistiheydessä (mukaan lukien injektiokohdan kipu, punoitus ja kuume) havaittiin nousua toisen annoksen jälkeen alle 6-vuotiailla lapsilla.

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat ilmenneet AS03-adjuvantia ja H1N1:ta sisältävällä rokotteella. Niitä voi esiintyä myös Prepandrixilla. Jos havaitset jonkun alla esitetyistä haittavaikutuksista, kerro niistä heti lääkärille tai sairaan-/terveydenhoitajalle.

- Allergiset reaktiot, jotka voivat johtaa vaaralliseen verenpaineen laskuun, joka puolestaan hoitamattomana saattaa johtaa sokkiin. Lääkärit ovat tietoisia tästä mahdollisuudesta ja heillä on tarvittava ensiapuhoito saatavilla.
- Kouristukset
- Yleistynyt ihoreaktio, mukaan lukien urtikaria (nokkosihottuma)

Alla esitetyt haittavaikutukset ovat ilmenneet päivien tai viikkojen kuluttua rutiininomaisesti vuosittain annettavien, influenssaa ehkäisevien muiden rokotusten jälkeen. Näitä haittavaikutuksia voi ilmetä myös Prepandrixilla. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai terveyden-/sairaanhoitajaan, jos näitä alla olevia haittavaikutuksia ilmenee.

Hyvin harvinainen: ilmenee enintään yhdellä käyttäjällä 10000:sta

- Aivojen ja hermojen ongelmia, kuten enkefalomyeliitti (keskushermoston tulehdus), neuriitti (hermotulehdus) ja Guillain-Barrén oireyhtymä (eräänlainen halvaus).
- Vaskuliitti (verisuonten tulehdus, joka voi johtaa ihottumaan, nivelkipuun ja munuaisongelmiin)

Harvinainen: ilmenee enintään yhdellä käyttäjällä 1000:sta

- Vaikeaa, pistävää tai jyskyttävää kipua yhdessä tai useammassa hermossa
- Verihiutaleiden niukkuus. Tämä voi aiheuttaa verenvuotoa tai mustelmia

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prepandrixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ennen kuin rokote saatetaan käyttövalmiiksi:

Älä käytä suspensiota tai emulsiota pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Säilytettävä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Kun rokote on saatettu valmiiksi:

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Älä säilytä yli 25°C:ssa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prepandrix sisältää

- **Vaikuttava aine:**

Inaktivoitua, pilkottua influenssavirusta, joka sisältää antigeenia* seuraavasta viruskannasta:

A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-kaltaisen kanta (PR8-IBCDC-RG2) 3,75 mikrogrammaa** 0,5 ml annosta kohti

* tuotettu kananmunissa

**mikrogrammaa hemagglutiniinia

- **Adjuvantti:**

Rokote sisältää AS03-adjuvanttia. Tämä adjuvantti sisältää skvaleenia (10,69 milligrammaa), DL-alfa-tokoferolia (11,86 milligrammaa) ja polysorbaatti 80:tä (4,86 milligrammaa). Adjuvantin avulla rokotteen aikaansaama vaste kehossa on parempi.

- **Muut aineosat ovat:**

Polysorbaatti 80, oktoksynol 10, tiomersaali, natriumkloridi, dinatriumvetyfosfaatti, kaliumdivetyfosfaatti, kaliumkloridi, magnesiumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Rokotteen kuvaus ja pakkauskoko

Suspensio on väritön, hieman himmeä neste.

Emulsio on melkein valkoinen tai kellertävä homogeeninen, maitomainen neste.

Suspensio ja emulsio sekoitetaan keskenään ennen injektiota. Käyttövalmis rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio.

Yksi Prepandrix-pakkaus sisältää:

- Yhden pakkauksen, jossa 50 injektiopulloa, joissa 2,5 ml suspensiota (antigeenia).
- Kaksi pakkausta, joissa 25 injektiopulloa, joissa 2,5 ml emulsiota (adjuvanttia).

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

Lisätietoja tästä rokotteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel.: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Prepandrix käsittää kaksi säiliötä.

Suspensio: moniannosinjektiopullo, jossa on antigeenia

Emulsio: moniannosinjektiopullo, jossa on adjuvanttia.

Komponentit on sekoitettava keskenään ennen rokottamista.

Käsittelyohjeet (sekoittaminen) ja rokotteen antaminen:

1. Ennen sekoittamista emulsion (adjuvantin) ja suspension (antigeenin) on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ja kumpaakin injektiopulloa on ravistettava. Molempia on tarkastettava silmämääräisesti ennen ja jälkeen ravistamisen mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit). Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia.
2. Rokote saatetaan käyttövalmiiksi vetämällä emulsiota sisältävän injektiopullon koko sisältö 5 ml:n ruiskuun ja lisäämällä se antigeenia sisältävään injektiopulloon. On suositeltavaa käyttää 23-G neulaa. 21-G neulaa voidaan kuitenkin käyttää, jos 23-G neulaa ei ole saatavilla. Adjuvanttia sisältävää injektiopulloa on pidettävä ylösalaisin, jotta sisältö saadaan kokonaan vedetyksi ruiskuun.
3. Kun adjuvantti on lisätty antigeeniin, seosta on ravistettava hyvin. Sekoitettu rokote on melkein valkoinen tai kellertävä, homogeeninen, maitomainen, nestemäinen emulsio. Rokote on hävitettävä, jos havaitaan muita muutoksia.

4. Käyttöönvalmistamisen jälkeen Prepandrix injektiopullon tilavuus on vähintään 5 ml. Rokote tulee antaa annostussuositusten mukaan (ks. kohta 3 ”Miten Prepandrix annetaan”).
5. Injektiopulloa tulee ravistaa ennen jokaista antokertaa. Injektiopullo on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten vierashiukkasten havaitsemiseksi ja/tai fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule käyttää, jos ulkonäössä havaitaan muutoksia (mukaan lukien korkista irronneet partikkelit).
6. Jokainen rokoteannos (0,5 ml) vedetään 1 ml:n ruiskuun ennen injektiota. Rokote annetaan lihakseen. On suositeltavaa käyttää neulaa, jonka maksimikoko on 23-G.
7. Sekoittamisen jälkeen rokote on käytettävä 24 tunnin sisällä. Käyttövalmista rokotetta voidaan säilyttää joko jääkaapissa (2 – 8°C:ssa) tai huoneenlämmössä alle 25°C:ssa. Jääkaapissa säilytetyn rokotteen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi vähintään 15 minuutin ajan ennen kuin annoksia vedetään ruiskuun.

Rokotetta ei tule antaa suoneen.

Käyttämätön rokote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa