

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TicoVac Junior injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
Puutiaisaivotulehdusrokote (inaktivoitu, TBE-kokovirusrokote)

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rokoteannoksessa (0,25 ml) on:

1,2 mikrog puutiaisaivotulehdusvirusta (Neudörfl-kanta)^{1,2}

¹adsorboituna hydratoituun alumiinihydroksidiin (0,17 mg Al³⁺)

²kasvatettu kanan alkiosoluviijelmässä (CEF-solut)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3 LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.

Ravistelun jälkeen valmiste on luonnonvalkoinen, läpinäkymätön suspensio.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TicoVac Junior on tarkoitettu 1–15-vuotiaiden lasten aktiiviseen (ennaltaehkäisevään) immunisaatioon puutiaisaivotulehdusta (TBE) vastaan.

TicoVac Junior -valmiste annetaan virallisten TBE-rokotustarve- ja aikataulusuosituksen mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Perusrokotusohjelma

Kaikkien 1–15-vuotiaiden henkilöiden perusrokotusohjelma on samanlainen. Siihen kuuluu kolme 0,25 ml:n annosta TicoVac Junior -rokotetta.

Ensimmäisen ja toisen rokoteannoksen väli on 1–3 kuukautta. Jos on tarpeen saada nopea immuunivaste, toinen rokoteannos voidaan antaa 2 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Kahden ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen on odotettavissa riittävä suoja meneillään olevalle puutiaiskaudelle (ks. kohta 5.1). Kolmas rokoteannos annetaan 5–12 kuukautta toisen rokoteannoksen jälkeen.

Kolmannen rokoteannoksen jälkeen suojan odotetaan kestävän vähintään 3 vuotta.

Jotta immuniteetti saavutettaisiin ennen keväällä alkavaa puutiaiskautta, ensimmäinen ja toinen rokoteannos olisi parasta antaa talvikuukausina. Kolmas rokoteannos on suositeltavaa antaa saman puutiaiskauden aikana tai viimeistään ennen seuraavan puutiaiskauden alkua.

Perusrokotusohjelma	Annos	Tavanomainen rokotusohjelma	Nopeutettu rokotusohjelma
1. annos	0,25 ml	Valittu rokotuspäivä	Valittu rokotuspäivä
2. annos	0,25 ml	1–3 kk 1. rokotuksen jälkeen	14 päivää 1. rokotuksen jälkeen
3. annos	0,25 ml	5–12 kk 2. rokotuksen jälkeen	5–12 kk 2. rokotuksen jälkeen

Tehosterokotukset

Ensimmäinen tehosterokoteannos tulee antaa 3 vuoden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta (ks. kohta 5.1). Seuraavat tehosterokoteannokset annetaan joka 5. vuosi viimeisen tehosterokotuksen jälkeen.

Tehosterokotus	Annos	Aika
1. tehosterokotus	0,25 ml	3 vuotta kolmannen rokoteannoksen jälkeen
Seuraavat tehosterokotukset	0,25 ml	joka 5. vuosi

Rokotusten (sekä perus- että tehosterokoteannosten) välisten aikojen pidentäminen voi johtaa puutteelliseen suojaan infektiota vastaan (ks. kohta 5.1). Rokotusohjelman keskeytyessä vähintään kahden aikaisemman rokotuksen jälkeen, rokotusohjelman jatkamiseen tarvitaan kuitenkin vain yksi uusi rokoteannos (ks. kohta 5.1).

Tietoja rokotusohjelman jatkamisesta alle 6-vuotiaille lapsille rokotusten keskeytymisen jälkeen ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Lapset, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (myös immunosuppressiohoitoa saavat lapset)

Erityisiä kliinisiä tietoja annossuosituksista ei ole. Vasta-aineepitoisuuksien määrittämisä voidaan kuitenkin harkita 4 viikon kuluttua toisesta annoksesta. Jos minkäänlaista serokonversiota ei ole havaittavissa tässä vaiheessa, voidaan harkita lisärokotuksen antamista. Sama koskee kaikkia seuraavia annoksia.

Antotapa

Rokote pistetään injektiona olkavarren lihakseen (deltoideus). Alle 18 kuukauden ikäisille lapsille tai lapsen kehitys- ja ravintotilanteesta riippuen rokote annetaan reisilihakseen (vastus lateralis).

Vain poikkeustapauksissa (henkilöille, joilla on verenvuotohäiriö tai jotka saavat verenhiyytymisen estohoitoa) rokote voidaan pistää ihon alle (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, jotta rokotetta ei vahingossa anneta suonensisäisesti (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai valmistuksessa käytettyjen aineiden jäämille (formaldehydi, neomysiini, gentamysiini, protamiinisulfaatti). Ristiallergian mahdollisuus myös muiden aminoglykosidien kuin neomysiinin ja gentamysiinin kanssa on huomioitava.

Vaikea yliherkkyys munan ja kanan proteiineille (suun kautta nautittu munaproteiini aiheuttaa anafylaktisen reaktion) voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita herkistyneillä ihmisillä (ks. myös kohta 4.4).

TBE-rokotus tulee siirtää, jos lapsella on keskivaikea tai vaikea akuutti sairaus (johon liittyy tai ei liity kuumetta).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Kaikkia pistettäviä rokotuksia annettaessa asianmukainen ensihoitovalmius ja valvonta on aina oltava saatavilla harvinaisen rokotuksen jälkeisen anafylaksian varalta.

Lievä munaproteiiniallergia ei yleensä estä TicoVac Junior -rokotteen antoa. Lievästi munaproteiinille allergiset henkilöt on kuitenkin aina rokotettava asianmukaisesti valvottuna ja tiloissa, joissa on valmius hoitaa kiireellistä hoitoa vaativia yliherkkyysreaktioita.

Valmisteessa on natriumia ja kaliumia alle 1 mmol/annos, eli se on olennaisesti kaliumiton ja natriumiton.

Rokotetta ei saa pistää suonensisäisesti, koska tämä voi aiheuttaa vakavia seurauksia, kuten yliherkkyysreaktion ja sokin.

Suosittelun antoreitti on lihakseen. Se saattaa kuitenkin olla sopimaton henkilöille, joilla on verenvuotohäiriöitä tai jotka saavat verenhyytymisen estohoitoa. Terveitä aikuisia koskevat tiedot viittaavat siihen, että immuunivaste ihon alle annettuun tehosterokotukseen on verrattavissa lihakseen annettuun tehosterokotukseen. Ihon alle anto saattaa kuitenkin suurentaa paikallisten haittavaikutusten riskiä. Lapsista/nuorista ei ole saatavilla tietoja. Myöskään ihon alle annetun peruserokotuksen immuunivasteesta ei ole saatavana tietoja.

Varsinkin hyvin nuoret lapset voivat saada kuumetta ensimmäisen rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Yleensä kuume laskee 24 tunnin kuluessa. Toisen rokotuksen jälkeen on kuumetapauksia raportoitu yleensä vähemmän kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Jos lapsella on aikaisemmin esiintynyt kuumekouristuksia tai korkea kuume rokotusten jälkeen, voidaan harkita kuumelääkkeen antoa estohoitona tai hoitona.

Suojaavaa immuunivastetta ei välttämättä saada aikaan potilaille, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa. Jos serologisia testejä pidetään tarpeellisina lisäannosten tarpeen määrittämiseksi, testit on tehtävä vaatimukset täyttävässä määrityksissä perehtyneessä laboratorioissa. Tämä sen vuoksi, että ristireaktiivisuus jo olemassa olevien vasta-aineiden kanssa voi antaa vääriä positiivisia testituloksia, mikä johtuu luonnollisesta altistumisesta tai aiemmin saadusta rokotteesta muita flaviviruksia vastaan (esim. japanilainen aivotulehdus, keltakuume, Dengue-virus).

Jos rokotteen saajalla on tiedossa oleva autoimmuunisairaus tai sellaista epäillään, TBE-infektion riski on arvioitava vasten TicoVac Junior -rokotteen mahdollista haitallista vaikutusta autoimmuunisairaudesta kulkuaan.

Aivosairauksia sairastavien lasten, joilla on esimerkiksi aktiivinen demyelinoiva häiriö tai huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia, rokotustarvetta harkittaessa on oltava erityisen varovainen.

TicoVac Junior -rokotteen suojasta altistuksen jälkeen ei ole olemassa tuloksia.

Kuten ei mikään rokote, myöskään TicoVac Junior ei välttämättä suojaa täydellisesti kaikkia rokotuksen saajia siltä infektiolta, jota sen on tarkoitus ehkäistä. Katso kohdasta 4.2 tarkemmat ohjeet valmisteen annostelusta henkilöille, joilla on heikentynyt immuunijärjestelmä tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Puutiaisenpurema voi levittää muitakin infektioita kuin TBE:tä. Tällaisia ovat mm. tiettyjen patogeeneiden aiheuttamat infektiot, jotka voivat kliinisesti muistuttaa puutiaisaivotulehdusta. TBE-

rokotteet eivät suojaa Borrelia-infektiolta. Sen vuoksi rokotetun henkilön TBE-infektion kaltaiset kliiniset oireet ja merkit on tutkittava tarkoin mahdollisten muiden infektioiden varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia muiden rokotteiden tai lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Muita rokotuksia saa antaa TicoVac Junior -rokotteen kanssa vain virallisten suositusten mukaisesti. Jos muita pistettäviä rokotteita annetaan samaan aikaan, rokotteet on pistettävä eri paikkoihin ja mieluiten eri raajaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

TicoVac Junior -valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Imetys

TicoVac Junior -valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Sen vuoksi valmistetta saa antaa raskauden aikana ja imettäville naisille vain silloin, kun huolellisen hyöty/haittasuhteen arvioinnin jälkeen rokotusta pidetään välttämättömänä suojaamaan TBE-infektiolta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

TicoVac Junior ei todennäköisesti vaikuta lapsen motorisiin taitoihin (esim. ulkoleikit, pyörällä ajaminen) tai henkilön ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Kuitenkin on huomioitava, että näkökyvyn heikentymistä tai huimausta voi esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat meta-analyysiin haittavaikutuksista, joita raportoitiin ensimmäisen rokotuksen jälkeen (3088 lasta) 1–15-vuotiailla lapsilla tehdyissä 8 kliinisessä tutkimuksessa. Systeemisten haittavaikutusten määrä toisen ja kolmannen rokotuksen jälkeen oli alhaisempi kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Kaikkien rokotuskertojen jälkeen havaittiin vastaavat määrät injektiokohdan reaktioita.

Havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan alla suositusten mukaisesti

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		
Psyykkiset häiriöt		Levottomuus ¹ , unettomuus		
Hermosto		Päänsärky		Aistiharhat, heitehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin				Huimaus
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakivut	Ripuli, ruoansulatushäiriö
Ihon ja ihonalainen kudos				Nokkosihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu	Nivelkipu	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiopaikan reaktiot ² esim. injektiopaikan kipu	Kuume ³ , väsymys ja huonovointisuus ⁴ , injektiopaikan reaktiot, esim. • turvotus • kovettumat • eryteema	Vilunväristykset	Injektiokohdan kuumotus

¹ Yleisyys on arvioitu 1–5-vuotiaista lapsista saatujen tietojen perusteella

² Yhdellä lapsella on voinut olla useampia reaktioita

³ Kuumetta esiintyi useammin nuoremmilla kuin vanhemmilla lapsilla (esiintymistiheydet hyvin yleinen - yleinen). Kuumeen esiintyvyys toisen ja kolmannen rokotuksen jälkeen on yleensä harvinaisempaa kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen.

⁴ Esiintymistiheys on arvioitu 6–15-vuotiaista lapsista saatujen tietojen perusteella

Alle 3-vuotiaiden kuume mitattiin rektaalisesti ja yli 3-vuotiaiden kuume oraalisesti. Kaikki rokotuksen jälkeiset kuumetapaukset otettiin mukaan arviointiin riippumatta siitä, oliko kuumeella syy-yhteys rokotukseen vai ei.

Kuume on riippuvainen lapsen iästä ja sen esiintyminen vähenee rokotusten määrän lisääntyessä. Turvallisuustutkimuksissa ja annosmääritystutkimuksissa kuumeen esiintymistiheys ensimmäisen rokotuksen jälkeen oli seuraava:

- 1–2-vuotiaat (n=262): lievä kuume (38–39 °C) 27,9 %:lla, kohtalainen kuume (39,1–40 °C) 3,4 %:lla, korkea kuumetta (> 40 °C) ei esiintynyt.
- 3–15-vuotiaat: (n=2519): lievä kuume 6,8 %:lla, kohtalainen kuume 0,6 %:lla, korkea kuumetta (> 40 °C) ei esiintynyt.

Toisen rokotuksen jälkeen raportoitiin yleensä vähemmän kuumetapauksia kuin ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Toisen rokotuskerran jälkeen kuumeen esiintymistiheys oli 1–2-vuotiaiden lasten ryhmässä 15,6 % (41/263) ja 3–15-vuotiaiden lasten ryhmässä 1,9 % (49/2522).

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys ¹
	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Hermosto	Aivotulehdus, kouristukset (myös kuumekouristukset), meningismi, polyneuropatia, motoriset häiriöt (toispuoleinen herpauma/toispuolihalvaus, kasvohalvaus, halvaus/osittaishalvaus, hermotulehdus), Guillain Barré -syndrooma
Silmät	Näköaistin huononeminen, valonarkuus, silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma (punoittava, makulopapulaarinen, rakkulainen), punoitus, kutina, runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Niskakipu, lihasjäykkyys (mukaan luettuna niskan jäykkyys), raajakivut
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Epävakaa kävely, influenssan kaltaiset oireet,

¹ Haitan yleisyyden 95 %:n ylempi luottamusväli lasketaan $3/n$, jossa n edustaa koehenkilöiden lukumäärää kaikissa TicoVac 0,25 ml kliinisissä tutkimuksissa. Näin laskettu esiintymistiheys ”harvinainen” edustaa teoreettista maksimiyleisyyttä haitoille.

Suppeassa vertailututkimuksessa, jossa arvioitiin immuunivastetta terveillä aikuisilla TicoVac-rokotteen lihakseen ja ihon alle annon jälkeen, ihon alle anto aiheutti voimakkaamman paikallisen reaktogeenisuusprofiilin, etenkin naisilla. Lapsista ei ole saatavilla tietoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lasten on raportoitu saaneen aikuisten rokotetta. On mahdollista, että tällaisissa tapauksissa haittavaikutusten riski kasvaa.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: inaktivoitu puutiaisaivotulehdusrokote, ATC-koodi J07 BA01.

Valmisteen farmakodynaaminen teho perustuu riittävään TBE:n vasta-ainepitoisuuden aikaansaamiseen, mikä antaa suojan TBE-virusta vastaan.

Edellisen ja nykyisen sukupolven TicoVac-rokotteen suoja-aste perustuu koko Itävallan väestön jatkuvaan seurantaan vuodesta 1984 lähtien. Tässä seurannassa lapsille saatiin 98 %:n suoja-aste ensimmäisen perusrokotusohjelman (3 annosta) jälkeen vuosina 1994–2003.

Itävallan väestössä vuosina 2000–2006 suoritettua seuranta-tutkimuksessa suoja-asteeksi saatiin 99 %. Tarkasteltaessa säännöllisesti rokotettuja henkilöitä tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu eri ikäryhmien välillä. Suoja-aste on vähintään yhtä korkea kahden ensimmäisen tavanomaisella ja nopeutetulla aikataululla annettujen rokotusten jälkeen, eli ennen perusrokotusohjelman kolmatta rokotusta. Suoja-aste on selvästi matalampi sellaisilla henkilöillä, joille rokotukset on annettu epäsäännöllisesti.

TicoVac Junior -rokotteen kliinisissä tutkimuksissa serokonversio määriteltiin ELISA-arvosta > 126 VIE U/ml tai NT-tittereistä ≥ 10 . ELISA-arvolla ja NT-tittereillä määritetyt serokonversiot 21 päivää toisen ja kolmannen rokotuksen jälkeen ovat yhdistettynä taulukoissa 1 ja 2 sekä tavanomaisella että nopeutetulla immunisaatiolla.

Taulukko 1: Tavanomaisella immunisaatiolla ELISA- ja NT-määrittämisestä saadut serokonversiot¹

1–5-vuotiaat lapset	ELISA ²	NT ²
---------------------	--------------------	-----------------

Annos	2. rokote	3. rokote	2. rokote	3. rokote
Serokonversio¹, %	99,4	100,0	98,5	99,5
(n/N)	(501/504)	(493/493)	(196/199)	(193/194)

Taulukko 2: Tavanomaisella immunisaatiolla ELISA- ja NT-määrittelyistä saadut serokonversiot¹

6–15-vuotiaat lapset	ELISA²		NT²	
Annos	2. rokote	3. rokote	2. rokote	3. rokote
Serokonversio¹, %	97,1	99,8	95,5	99,7
(n/N)	(496/511)	(505/506)	(274/287)	(289/290)

¹ – Tutkittu 21 päivää kunkin annoksen jälkeen

² – Serokonversioraja: ELISA > 126 VIE U/ml; NT ≥ 1:10

Korkeimmat ELISA- ja NT-määrittelyillä saadut serokonversiot saavutettiin kolmannen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäisen rokotusohjelman (sisältää 3 rokotusta) loppuunsaattaminen on tärkeää, jotta suojaava vasta-ainemäärä saavutetaan lähes kaikilla rokotuksen saajilla.

Viisi kuukautta toisen rokotuksen jälkeen yli 97 %:lla 1–5-vuotiaista ja yli 93 %:lla 6–15-vuotiaista lapsista havaittiin TBE-vasta-aineita sekä ELISA- että NT-määrittelyillä.

Jatkotutkimusten, joissa tutkittiin TBE:n vasta-aineiden pysyvyyttä, tulokset tukevat käsitystä tehosterokotteen tarpeesta viimeistään 3 vuoden kuluttua ensimmäisen peruserokotusohjelman päättymisestä. NT-määrittelyssä serokonversio säilyi hyvin jopa 58 kuukautta ensimmäisen tehosterokotteen jälkeen: 96,6 %:lla 1–2-vuotiaista, 100 %:lla 3–6-vuotiaista ja 98,1 %:lla 7–15-vuotiaista lapsista. Tulokset tukevat tehosterokotteiden antoa 5 vuoden välein ensimmäisen tehosterokotteen jälkeen.

TicoVac-rokote saa aikaan tilastollisesti vastaavan suuruista neutraloivien vasta-aineiden tittereitä niin eurooppalaista, siperialaista kuin Kaukoidän TBE-viruskantaa vastaan. Julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin huomattavia määriä neutralisoivia vasta-aineita myös Omskin verenvuotokuumeen aiheuttavaa virusta vastaan. Titterit olivat kuitenkin alhaisempia kuin TBE-viruksen alatyyppejä vastaan.

Immunologisen muistin pysyvyyttä selvitettiin vähintään 6-vuotiailla rokotetuilla yhdessä tutkimuksessa. Koehenkilöillä rokotusväli olivat suositeltua pidemmät (≤ 12 vuotta). Tutkimuksessa todettiin, että TicoVac-valmisteen yksi uusi kerta-annos riitti tuottamaan anamnestisen vasta-ainevasteen 99 %:lle lapsista ELISA-määrittelyllä mitattuna. Vasta-ainevasteesta NT-määrittelyllä mitattuna ei ole saatavilla tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa vaaraan ihmisellä.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Sakkarosi
Hydratoitu alumiinihydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

0,25 ml suspensiota esitötettyssä ruiskussa (tyyppi I lasia), joka on suljettu tulpalla (halogenoitua butyylikumia), ilman kiinnitettyä neulaa. Pakkauskoost 1, 10, 20 ja 100 esitötettyä ruiskua. Pakkaus on saatavilla ilman neulaa tai se voi sisältää 1 neulan. Neulat ovat steriilejä ja kertakäyttöisiä.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Jokainen esitötetty ruisku on pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkauksen sinetissä oleva aukko mahdollistaa kosteuden tasaisen leviämisen suositellun lämmitysvaiheen aikana ennen rokotteen antoa. Poista ruisku läpipainopakkauksesta avaamalla pakkauksen kansi. Älä paina ruiskua läpipainopakkauksen läpi.

Ihon alle anto, ks. kohta 6.6.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotteen on oltava huoneenlämpöinen ennen pistämistä. Esitötettyä ruisku on ravistettava hyvin ennen rokotteen pistämistä, jotta rokotesuspensio sekoittuu kunnolla. Ravistelun jälkeen TicoVac Junior on luonnonvalkoinen, himmeä, tasalaatuinen suspensio. Rokote on tarkistettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja fysikaalisten muutosten varalta ennen sen pistämistä. Mikäli hiukkasia tai fysikaalinen muutos havaitaan, rokote on hävitettävä.

Kun olet poistanut ruiskun korkin, kiinnitä neula välittömästi ja poista neulansuojus ennen pistämistä. Rokote tulee antaa välittömästi neulan kiinnittämisen jälkeen. Poikkeustapauksissa, jolloin rokote pistetään ihon alle, on käytettävä antotapaan sopivaa neulaa.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Lääkärin on kirjattava ylös rokotuksen anto ja rokotteen eränumero. Kaikissa ruiskuissa on irrotettava tarraetiketti, jossa on eränumero.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8 MYYNTILUVAN NUMERO

18869

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.7.2006

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TicoVac Junior injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot fästingburen encefalit (inaktiverat, TBE helvirusvaccin)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,25 ml) innehåller:

1,2 mikrogram TBE-virus (stam Neudörfl)^{1,2}

¹adsorberat till hydratiserad aluminiumhydroxid (0,17 mg Al³⁺)

²odlat i kycklingembryofibroblastcellkulturer (CEF-celler)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Efter omskakning är produkten vitaktig, ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TicoVac Junior är indicerad för aktiv (profylaktisk) immunisering mot fästingburen virusencefalit (TBE) av barn och ungdomar från 1 till och med 15 år.

TicoVac Junior ska ges enligt officiella rekommendationer och med grundval av behov och lämplig tidpunkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Grundvaccinationsschema

Grundvaccinationsschemat är likadant för alla personer från 1 år till och med 15 år och består av tre doser TicoVac Junior 0,25 ml.

Den första och den andra dosen ska ges med 1 till 3 månaders intervall. När det är nödvändigt att snabbt uppnå ett immunskydd kan den andra dosen ges två veckor efter den första. Efter de första två doserna förväntas ett gott skydd mot den pågående fästingssäsongen (se avsnitt 5.1). Den tredje dosen ska ges 5 till 12 månader efter den andra dosen.

Efter den tredje dosen så förväntas skyddet kvarstå i minst tre år.

För att hinna uppnå immunitet till våren när fästingssäsongen börjar, ska den första och andra dosen helst ges under vintermånaderna. Vaccinationsschemat bör helst fullföljas med den tredje vaccinationen inom samma fästingssäsong, eller åtminstone innan den följande fästingssäsongen börjar.

Grundimmunisering	Dos	Konventionellt immuniseringsschema	Förkortat immuniseringsschema
Dos 1	0,25 ml	Dag 0	Dag 0
Dos 2	0,25 ml	1 till 3 månader efter den första vaccinationen	14 dagar efter den första vaccinationen
Dos 3	0,25 ml	5 till 12 månader efter den andra vaccinationen	5 till 12 månader efter den andra vaccinationen

Påfyllnadsdoser

Den första påfyllnadsdosen ska ges tre år efter den tredje dosen (se avsnitt 5.1). Ytterligare påfyllnadsdoser ska ges vart femte år efter den föregående påfyllnadsdosen.

Påfyllnadsdos	Dos	Tidpunkt
Första påfyllnadsdos	0,25 ml	3 år efter den tredje dosen
Ytterligare påfyllnadsdoser	0,25 ml	Vart femte år

Förlängning av intervallet mellan någon av doserna (primärt vaccinationsschema och påfyllnadsdoserna) kan leda till ofullständigt skydd mot infektion hos den vaccinerade (se avsnitt 5.1). Ifall vaccinationsschemat avbryts efter minst 2 vaccineringar, är dock en efterföljande engångsdos (catch-up) tillräcklig för att fortsätta vaccinationsschemat (se avsnitt 5.1).

Data saknas gällande catch-up dos hos barn yngre än 6 år (se avsnitt 5.1).

Barn med nedsatt immunförsvar (inklusive de som genomgår immunosuppressiv behandling)

Kliniska data att basera dosrekommendationer på saknas. Man bör överväga att bestämma antikropps-koncentrationen fyra veckor efter den andra dosen och ge ytterligare en dos om serokonversion inte erhålls vid denna tidpunkt. Detsamma gäller för alla påföljande doser.

Administreringsätt

TicoVac Junior ska ges som intramuskulär injektion i överarmen (musculus deltoideus). Vaccinet ges i lårmuskeln (vastus lateralis) på barn upp till 18 månader eller beroende av barnets utveckling och nutritionsstatus.

Endast i undantagsfall (till personer med en blödningsrubbnig eller till personer som får förebyggande antikoagulationsbehandling) kan vaccinet administreras subkutant (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Det är viktigt att se till att injektionen inte ges intravaskulärt av misstag (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne anges i avsnitt 6.1 eller någon rests substans som kvarstår från tillverkningen (formaldehyd, neomycin, gentamicin, protaminsulfat). Korsallergier mot aminoglykosider andra än neomycin och gentamicin bör beaktas.

Allvarlig överkänslighet mot ägg och hönsprotein (anafylaktisk chock efter oralt intag av äggprotein) kan orsaka svåra allergiska reaktioner hos sensibiliserade personer (se även avsnitt 4.4).

TBE-vaccinering ska skjutas upp om barnet har en måttlig eller svår akut sjukdom (med eller utan feber).

4.4 Varningar och försiktighet

Som för alla vacciner som injiceras bör lämpliga resurser för medicinsk behandling och övervakning finnas tillgängliga om en sällsynt anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

Lindrig allergi mot äggprotein utgör normalt ingen kontraindikation. Oavsett detta ska dessa individer bara vaccineras med TicoVac Junior under medicinsk observation och akutbehandling ska finnas tillgänglig vid behov.

Halterna av kalium och natrium är lägre än 1 mmol per dos, d.v.s. näst intill ”kalium- och natriumfritt”.

Vaccinet får under inga omständigheter ges intravaskulärt, eftersom detta kan leda till allvarliga överkänslighetsreaktioner som t.ex. chock.

Intramuskulär administrering rekommenderas. Detta är dock eventuellt inte lämpligt i de fall då patienten har en blödningsrubbnings eller står på förebyggande antikoagulationsbehandling. Begränsade data hos friska vuxna individer tyder på att immunsvaret vid subkutana respektive intramuskulära påfyllnadsvaccinationer är jämförbart. Subkutan administrering kan dock leda till ökad risk för lokala biverkningar. Data saknas för barn och ungdomar. Dessutom saknas data för grundimmunisering administrerat subkutant.

Feber kan inträffa hos barn, speciellt de yngsta, efter den första dosen (se avsnitt 4.8). Febern avtar vanligtvis inom 24 timmar. Feber är mindre vanligt efter den andra dosen än efter den första. Hos barn som tidigare fått feberkramper eller hög feber efter vaccination kan antipyretisk profylax eller behandling övervägas.

Ett skyddande immunsvår uppnås eventuellt inte hos personer som genomgår immunosuppressiv behandling. När det anses nödvändigt att utföra serologiska tester för att fastställa behovet av ytterligare doser rekommenderas att ett kvalificerat laboratorium utvärderar testerna. Detta beror på att korsreaktivitet med pre-existerande antikroppar p.g.a. naturlig exponering eller tidigare vaccination mot andra flavivirus (t.ex. Japansk encefalit, Gula febern eller Dengue-feber) kan ge falskt positiva resultat.

I fall av känd eller misstänkt autoimmun sjukdom måste risken för eventuell TBE-infektion vägas mot risken för vaccinationens ogynnsamma inverkan på sjukdomen.

Noggrant övervägande bör göras då man beslutar om vaccination av barn med cerebrala sjukdomar såsom aktiv demyeliniserande sjukdom eller dåligt kontrollerad epilepsi.

Data saknas vad gäller postexpositionsprofylax med TicoVac Junior.

Som för alla vacciner finns det en liten risk att TicoVac Junior inte ger ett fullgott skydd hos den vaccinerade. För detaljer om administration till personer med nedsatt immunförsvar och personer som genomgår immunosuppressiv behandling se avsnitt 4.2.

Fästingbett kan även överföra andra infektioner än TBE, inklusive vissa patogener som ibland kan ge en klinisk bild som liknar TBE. TBE-vacciner skyddar inte mot Borrelia-infektion. En vaccinerad person med kliniska tecken och symptom på möjlig TBE-infektion ska även undersökas noga med avseende på annan orsak till infektionen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra vacciner eller läkemedel har utförts. Samtidig administrering av TicoVac Junior och andra vacciner ska endast ske i enlighet med officiella rekommendationer. Om andra vacciner injiceras samtidigt ska olika injektionsställen, och helst olika extremiteter, väljas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av TicoVac Junior i gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om TicoVac Junior utsöndras i bröstmjölk. Under graviditet och amning ska TicoVac Junior därför endast ges när det är angeläget att uppnå skydd mot TBE och efter särskilt övervägande av fördelar och risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att TicoVac Junior påverkar barns motorik (t.ex. utomhuslek och att cykla) eller förmågan att köra bil eller använda maskiner. Det bör dock beaktas att synstörningar eller yrsel kan inträffa.

4.8 Biverkningar

De beräknade frekvenserna är baserade på en sammanräknad analys av biverkningar rapporterade efter första vaccineringen (3088 barn) från 8 kliniska studier genomförda med TicoVac Junior hos personer 1 till 15 år. Frekvenserna av systembiverkningar observerade efter den andra och den tredje vaccineringen var lägre än efter den första. Jämförbar förekomst av reaktioner vid injektionsstället observeras efter den första, andra och tredje vaccineringen.

Biverkningar i detta avsnitt listas enligt den rekommenderade frekvensindelningen

Biverkningar från kliniska studier

Klassificering av organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit		
Psykiska störningar		Rastlöshet ¹ , sömnstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		Sensoriska avvikelser, yrsel
Öron och balansorgan				Svindel
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar	Buksmärtor	Diarré, dyspepsi
Hud och subkutan vävnad				Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	Artalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom	Reaktioner vid	Pyrexia ³ , trötthet	Frossbrytningar	Klåda vid injektionsstället

vid administreringsstället	injektionsstället ² , t.ex. smärta	sjukdomskänsla ⁴ , Reaktioner vid injektionsstället såsom: <ul style="list-style-type: none"> • svullnad • induration • erytem 		
-----------------------------------	---	---	--	--

¹ Frekvens är uppskattad baserad på data från barn 1-5 år

² En patient kan ha upplevt mer än 1 biverkning

³ Feber förekom oftare hos yngre än hos äldre barn (dvs. Mycket vanliga respektive Vanliga). Feberfrekvenserna efter den andra och den tredje vaccinationen var generellt lägre än efter den första vaccinationen.

⁴ Frekvens är uppskattad baserad på data från barn 6-15 år.

Feber mättes rektalt hos barn upp till minst 3 år och oralt hos barn 3 år och äldre. Analysen innefattar all feber med tidsmässigt samband med vaccinering oavsett om kausalt samband föreligger eller inte.

Feber är åldersberoende och minskar med antalet vaccinationer. I en säkerhetsstudie och i dosutvärderingsstudier var den observerade andelen med feber efter den första vaccinationen som följande:

- 1 till 2 åringar (n=262): mild feber (38-39 °C) hos 27,9 %; måttlig feber (39,1-40,0 °C) hos 3,4 %; ingen allvarlig feber (>40 °C).
- 3 till 15 åringar (n=2519): mild feber hos 6,8 %; måttlig feber hos 0,6 %; ingen allvarlig feber (>40 °C).

Andelen med feber rapporterade efter den andra vaccinationen är generellt lägre jämfört med andelen med feber efter den första vaccinationen (15,6 % (41/263) hos 1 till 2 år gamla barn och 1,9 % (49/2522) hos 3 till 15 år gamla barn.

Biverkningar efter marknadsföring

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats efter marknadsföring.

Klassificering av organsystem	Frekvens¹
	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Encefalit, kramper (inklusive febril), meningism, polyneuropati, motorisk dysfunktion (hemipares/hemiplegi, facialis pares, paralytisk pares, neurit), Guillain-Barrés syndrom
Ogon	Synnedstättning, fotofobi, ögonsmärta
Öron och balansorgan	Tinnitus
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné
Hud och subkutan vävnad	Utslag (erytematösa, makulopapulösa, vesikulära), erytem, pruritus, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Nacksmärta, muskuloskeletal stelhet (inklusive nackstelhet), smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Gångsvårigheter, influensaliknande sjukdom, asteni, ödem

¹Den övre gränsen för 95 % konfidensintervallet för biverkningsfrekvensen beräknas med $3/n$, där n representerar antal patienter inkluderade i alla kliniska studier med TicoVac Junior. Därför representerar den beräknade frekvensen "Sällsynta" den teoretiska maximala frekvensen för dessa biverkningar.

I en liten jämförande studie av immunsvaret efter intramuskulär och subkutan administrering av TicoVac till friska vuxna individer ledde subkutan administrering till kraftigare lokala reaktioner, särskilt hos kvinnor. Inga data finns tillgängliga för barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns rapporter om barn som har fått formuleringen för vuxna. Det är möjligt att risken för biverkningar är förhöjd i sådana fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot encefalit, ATC kod: J07BA01

Produktens farmakodynamiska effekt består i dess förmåga att inducera en tillräckligt hög koncentration av antikroppar mot TBE-virus vilket ger immunitet mot fästingburen encefalit.

Skyddseffekten av tidigare TBE-vaccin har bestämts i en uppföljningsstudie som utförts på den österrikiska befolkningen kontinuerligt sedan 1984. I denna uppföljning har en skyddseffekt hos barn på över 98 % efter fullföljande av grundvaccinationsschemat (3 doser) beräknats för perioden 1994 till 2003.

Baserat på en uppföljande studie som utfördes på hela den österrikiska befolkningen åren 2000 till 2006, beräknades en skyddseffekt på 99 % utan några statistiskt signifikanta skillnader mellan åldersgrupper hos regelbundet vaccinerade personer. Skyddseffekten är minst lika god efter de första två vaccinationerna i ett konventionellt immuniseringsschema och ett förkortat immuniseringsschema dvs innan grundimmuniseringen fullföljts med den tredje vaccinationen. Hos dem med oregelbunden vaccinationshistorik är skyddseffekten signifikant lägre.

I kliniska studier med TicoVac Junior definierades seropositivitet som ett ELISA värde > 126 VIE U/ml eller NT titrar ≥ 10 . Den sammanräknade seropositivetsgraden mätt med ELISA och NT vid 21 dagar efter den andra och tredje vaccineringen enligt det konventionella immuniserings-schemat är presenterad i Tabell 1 och Tabell 2.

Tabell 1: Konventionellt immuniseringsschema, sammanräknad seropositivetsgrad¹ mätt med ELISA och NT

Personer i åldern 1 till 5 år	ELISA ²		NT ²	
	2:a	3:e	2:a	3:e
Dos				
Seropositivetsgrad ¹ , % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)

Tabell 2: Konventionellt immuniseringsschema, sammanräknad seropositivetsgrad¹ mätt med ELISA och NT

Personer i åldern 6 till 15 år	ELISA ²		NT ²	
	2:a	3:e	2:a	3:e
Dos				
Seropositivetsgrad ¹ , % (n/N)	97,1 (496/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)

¹ – uppmätt 21 dagar efter varje dos

² - Seropositivitet cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT ≥ 1:10

De högsta seropositivetsgraderna mätta med ELISA och NT uppnåddes efter administrering av den tredje dosen. Därför är fullföljande av grundvaccinationsschemats tre doser nödvändigt för att uppnå skyddande antikropps nivåer hos nästan alla som vaccineras.

Fem månader efter den andra vaccineringen så visade mer än 97 % av barnen i åldrarna 1-5 år och mer än 93 % av barnen i åldrarna 6-15 år seropositivitet avseende antikroppar mot TBE-virus mätt med ELISA och NT.

Resultat från en uppföljande studie som undersökte beständigheten av antikroppar mot TBE-virus stöder behovet av en första påfyllnadsvaccinering ej senare än tre år efter grundimmuniseringen. En analys av beständighet upp till 58 månader efter den första påfyllnadsdosen visade höga seropositivetsgrader med NT i alla åldersgrupper: 96,6 % hos barn i åldrarna 1-2 år, 100 % hos barn i åldrarna 3-6 år och 98,1 % i åldersgruppen 7-15 år, vilket stöder ett 5-årigt påfyllnadsintervall från den första påfyllnadsdosen och framöver.

Vaccinering med TicoVac Junior inducerar statistiskt likvärdiga titrar av TBE-virusneutraliserande antikroppar mot TBE-virusstammarna, European, Siberian och Far Eastern. I en publicerad studie inducerades dessutom omfattande kors-neutraliserande antikroppar mot Omsk Hemorrhagic Fever Virus, men dessa titrar var lägre än mot TBE-virus subtyper.

En studie som undersökte beständigheten av immunologiskt minne hos individer från 6 års ålder och äldre vars vaccineringsintervaller var längre än rekommenderat (≤12 år), visade att en engångs catch-up-vaccinering med TicoVac Junior framkallade ett anamnestic antikroppssvar hos 99 % av barn, uppmätt enligt ELISA. Data saknas gällande antikroppssvar uppmätt enligt NT.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdivätefosfat
Vatten för injektionsvätskor
Sukros
Aluminiumhydroxid, hydrerat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta vaccin inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,25 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med en gummipropp (halogenbutyl), utan integrerad nål. Förpackningar finns med 1, 10, 20 eller 100 sprutor. Förpackningen kan antingen innehålla 1 eller ingen nål. Nålarna är sterila och endast avsedda för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Varje förfylld spruta är packad i ett blister. Öppningen av blisterförseglingen är avsedd för samt tillåter fuktutjämning under den uppvärmningstid som rekommenderas före administrering av vaccinet. Öppna blistret genom att ta bort locket och ta därefter ut sprutan. Tryck inte ut sprutan genom blistret.

För subkutan administrering, se avsnitt 6.6.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Låt vaccinet anta rumstemperatur innan det ges. Skaka den förfyllda sprutan väl före administrering så att suspensionen av vaccin blandas ordentligt. TicoVac Junior är en vitaktig och ogenomskinlig homogen suspension efter att den skakats. Vaccinet ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och förändrat utseende innan det ges. Om någon förändring observeras ska vaccinet kasseras.

Efter borttag av sprutans lock, fäst nålen omedelbart och ta bort nålskyddet före administrering. När nålen är fäst måste vaccinet administreras omedelbart. Lämplig nål ska användas i de undantagsfall subkutan administrering sker.

Överbliven oanvänd produkt ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

Vaccineringen och tillverkningsnumret ska dokumenteras av läkaren. En löstagbar klisteretikett med tillverkningsnumret finns på varje förfylld spruta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18869

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.4.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 18.7.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2020