



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 July 2022  
EMA/PRAC/171770/2022 Corr<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

Hyväksytty PRAC:n kokouksessa 7.–10. maaliskuuta 2022

Tässä asiakirjassa olevat valmistetietojen sanamuodot on otettu asiakirjasta, jonka otsikko on "PRAC recommendations on signals" ja joka sisältää valmistetietojen päivittämistä koskevien suositusten tekstin kokonaisuudessaan sekä joitakin yleisohjeita signaalien käsittelemiseen. Asiakirja on saatavilla [tässä](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on [alleviivattu](#). Nykyinen teksti, joka on poistettava, on [yliviivattu](#).

### 1. Alemtutsumabi – vitiligo (EPITT nro 19737)

#### Valmisteyhteenveto

##### 4.8. Haittavaikutukset

Iho ja ihonalainen kudος

Yleisyys "melko harvinainen": [Vitiligo](#)

#### Pakkausseloste

##### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia sinulla voi ilmetä:

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- [Iholäiskät, joista ihon pigmentti on hävinnyt \(vitiligo\)](#)

---

<sup>1</sup> Minor updates were implemented on 14 July 2022 for the Afinitor and Votubia product information as a paragraph from the [March 2022 PRAC recommendation](#) had been omitted in the initial document published on 4 April 2022 (see pages 4 and 5).



## 2. Kalsineuriinin estäjät systeemiseen käyttöön (siklosporiini; takrolimuusi) ja nisäkkään rapamysiinin kohteen (mTOR) estäjät systeemiseen käyttöön (everolimuusi; sirolimuusi; temsirolimuusi) – lääkkeiden yhteisvaikutus kannabidiolin kanssa, mikä johtaa kalsineuriinin estäjien ja mTOR-estäjien pitoisuuksien kohoamiseen seerumissa sekä toksisuuteen (EPITT nro 19614)

### Takrolimuusi

#### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*CYP3A4:n estäjät*

[...]

*CYP3A4:n indusoijat*

[...]

*P-glykoproteiini*

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia samanaikaisesti P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa, koska takrolimuusin pitoisuus saattaa suurentua. Kokoveren takrolimuusipitoisuutta ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Takrolimuusiannosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkeaine/aineluokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Suosituksat yhteiskäytölle
[...]	[...]	[...]
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	<u>Takrolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksista, joissa veren takrolimuusipitoisuus suurenee. Tämä saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin estymisestä, mikä johtaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden kasvuun.</u>	<u>Takrolimuusia ja kannabidiolia on annettava varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia, ja säädä tarvittaessa takrolimuusiannosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).</u>

### Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

[...]

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt lääkkeitä, joiden vaikuttavat aineet ovat esimerkiksi:

[...]

- Kannabidioli (käyttöaiheena muun muassa kohtausten hoito)

## Siklosporiini

### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka suurentavat tai pienentävät merkittävästi siklosporiinin plasmapitoisuuksia estämällä tai indusoimalla CYP3A4:ää ja/tai P-glykoproteiinia (ks. kohta 4.5).

Munuaistoksisuutta on seurattava, kun aloitetaan siklosporiinin käyttö yhdessä siklosporiinipitoisuutta nostavien vaikuttavien aineiden tai sellaisten aineiden kanssa, joilla on nefrotoksisia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5). Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta ja siklosporiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

[...]

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

[...]

*Siklosporiinipitoisuutta nostavat lääkkeet*

Kaikki CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin estäjät voivat johtaa kohonneisiin siklosporiinin pitoisuuksiin.

[...]

Kannabidioli (P-gp:n estäjä): On tehty ilmoituksia toisen kalsineuriinin estäjän kohonneista pitoisuuksista veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin ulosvirtauksen estymisestä, mikä johtaa kalsineuriinin estäjän biologisen hyötyosuuden suurenemiseen. Siklosporiinin ja kannabidiolin samanaikaisessa käytössä on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Siirteen saajilla on seurattava kokoveren siklosporiinipitoisuutta ja muutettava tarvittaessa siklosporiiniannosta. Potilailla, joilla ei ole siirrettä, on harkittava siklosporiinipitoisuuksien seurantaa ja tarvittaessa annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä ennen X-hoitoa tai sen aikana:

[...]

- Lääkkeet, jotka voivat suurentaa tai pienentää siklosporiinin (X-valmisteen vaikuttava aine) pitoisuutta veressä. Lääkäri saattaa tarkistaa veren siklosporiinipitoisuuden, kun hoito muilla lääkkeillä aloitetaan tai lopetetaan.
  - Lääkkeitä, jotka voivat suurentaa veren siklosporiinipitoisuutta ovat: [...] Kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoitoon).

## Everolimuusi (Afinitor)

### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Afinitor-annoksen muutokset voidaan ottaa huomioon ennakoitun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4/P-gp -estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimuusipitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuositusten antamiseen. Näin ollen Afinitorin ja voimakkaiden estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.<sup>2</sup>

[...]

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[...]

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC-/C <sub>max</sub> -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksot yhteiskäytölle
[...]		
<i>Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät</i>		
[...]	[...]	[...]
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5–4,7) C <sub>max</sub>	Yksilöllisen vaihtelun vuoksi suositellut annosmuutokset

<sup>2</sup> This paragraph from the [PRAC recommendation on Afinitor](#) had been omitted in the initial translation published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

	↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3–2,6)	eivät välttämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta. (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). [...]
<u>Kannabidioli (P-gp-estäjä)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-kertainen</u> <u>Cmax ↑ 2,5-kertainen</u>	

## Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

X voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Jos käytät muita lääkkeitä X-hoidon aikana, , lääkärin on ehkä muutettava X-annosta tai muiden lääkkeidesi annostusta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat aineet voivat suurentaa X-hoidon haittavaikutusriskiä:

[...]

- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

## Everolimuusi (Votubia)

### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Everolimuusin minimipitoisuuksien seuranta ja Votubia-annoksen muuttamista saatetaan tarvita (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4/P-gp -estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimuusipitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuosituksen antamiseen. Näin ollen Votubian ja voimakkaiden estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.<sup>3</sup>

[...]

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[...]

CYP3A4- ja PgP-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia

[...]

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin

<sup>3</sup> This paragraph from the [PRAC recommendation on Votubia](#) had been omitted in the initial translation published on 4 April 2022 and has been added through the correction of 14 July 2022.

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC-/Cmax-arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksset yhteiskäytölle
[...]		
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
[...]	[...]	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Votubian kanssa on välttämätöntä, siinä tulee noudattaa varovaisuutta. [...]
Suun kautta otettava siklosporiini	[...]	
<u>Kannabidioli (P-gp-estäjä)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-kertainen</u> <u>Cmax ↑ 2,5-kertainen</u>	

## Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

X voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Jos käytät muita lääkkeitä X-hoidon aikana, , lääkärin on ehkä muutettava X-annosta tai muiden lääkkeidesi annostusta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat aineet voivat suurentaa X-hoidon haittavaikutusriskiä:

- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

## Everolimuusi (Certican)

### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yhteisvaikutus voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien tai indusioijien kanssa Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-estäjien ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, ritonaviiri) kanssa voi suurentaa everolimuusin pitoisuutta veressä eikä sitä suositella, ellei hyöty ole riskejä suurempi.

CYP3A4:n ja/tai P-gp:n voimakkaiden indusioijien (esimerkiksi rifampisiini, rifabutiini, karbamatsopiini, fenytoiini) samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hyöty ole riskejä suurempi.

Jos CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusioijien tai estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa seurata everolimuusin minimipitoisuutta kokoveressä ja potilaan kliinistä tilaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti everolimuusin kanssa ja niiden käytön lopettamisen jälkeen. Everolimuusin annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[...]

Taulukko 3 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC-/Cmax-arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksot yhteiskäytölle
[...]		
<i>Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät</i>		
[...]	[...]	Everolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava aina, kun CYP3A4/P-gp-estäjiä annetaan samanaikaisesti ja kun niiden käyttö lopetetaan. [...] <u>Seuraa tarkasti haittavaikutuksia ja säädä everolimuusiannosta tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).</u>
Suun kautta otettava siklosporiini	[...]	
<u>Kannabidioli (P-gp-estäjä)</u>	<u>AUC ↑ 2,5-kertainen</u> <u>Cmax ↑ 2,5-kertainen</u>	

## Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä. Tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten X vaikuttaa elimistössä. On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

[...]

- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

## Temsirolimuusi

### Valmisteyhteenveto

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

CYP3A:n metaboliaa estävät aineet

[...]

P-glykoproteiiniin vaikuttavat aineet

mTOR:n estäjien ja P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa mTOR:n estäjien pitoisuutta veressä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa temsirolimuusia samanaikaisesti P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa. Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Temsirolimuusiannoksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Rokotteet

[...]

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A:n metaboliaa estävät aineet

[...]

Samanaikaista hoitoa kohtalaisen voimakkailla CYP3A4:n estäjillä (esim. diltiatseemi, verapamiili, klaritromysiini, erytromysiini, aprepitantti, amiodaroni) tulisi antaa erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka saavat 25 mg:n annoksia temsirolimuusia, ja sitä tulisi välttää potilailla, jotka saavat yli 25 mg:n annoksia temsirolimuusia.

Kannabidioli (P-gp-estäjä)

Muiden mTOR-estäjien kohonneista pitoisuuksista veressä on raportoitu kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä. Kun terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa annettiin kannabidiolia samanaikaisesti toisen suun kautta annetun mTOR-estäjän kanssa, mTOR-estäjälle altistuminen lisääntyi noin 2,5-kertaiseksi sekä C<sub>max</sub>- että AUC-arvon osalta, koska kannabidioli estää suoliston P-gp:n ulosvirtausta. Temsirolimuusi osoittautui P-gp:n substraatiksi in vitro. Kannabidiolin antamisessa temsirolimuusin kanssa on noudatettava varovaisuutta, haittavaikutuksia on seurattava tarkasti ja temsirolimuusiannosta on muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

## **Pakkausseloste**

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa X-valmisteen hajoamiseen tai metaboliaan, minkä vuoksi X-valmisteen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

[...]

- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

## **Sirolimuusi**

### **Valmisteyhteenveto**

- 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Samanaikainen hoito

*Sytokromi P450 -isoentsyymit ja P-glykoproteiini*



Sirolimuusin käyttö yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) (kuten ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) kanssa voi suurentaa sirolimuusin pitoisuutta veressä, eikä sitä suositella. tai

Voimakkaiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden (kuten rifampisiini tai rifabutiini) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Jos CYP3A4:n ja/tai P-gp:n indusoiden tai estäjien samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on suositeltavaa seurata sirolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja potilaan kliinistä tilaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti sirolimuusin kanssa ja niiden lopettamisen jälkeen. Sirolimuusin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

- 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

[...]

Siklosporiini (CYP3A4:n substraatti)

[...]

Kannabidioli (P-gp-estäjä)

Sirolimuusin pitoisuuden lisääntymistä veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön aikana on ilmoitettu. Kun terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa annettiin kannabidiolia samanaikaisesti toisen suun kautta annetun mTOR-estäjän kanssa, mTOR-estäjälle altistuminen lisääntyi noin 2,5-kertaiseksi sekä C<sub>max</sub>- että AUC-arvon osalta, koska kannabidioli estää suoliston P-gp:n ulosvirtausta. Kannabidiolia on annettava sirolimuusin kanssa varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa sirolimuusin pitoisuutta veressä ja säädä annosta tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **Pakkausseloste**

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa X-valmisteen vaikutukseen, ja siksi X-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

[...]

- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

## **3. Elasomeraan (covid-19 mRNA-rokote – Spikevax) – hiussuonivuoto-oireyhtymä (EPITT nro 19743)**

### **Valmisteyhteenveto**

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hiussuonivuoto-oireyhtymän paheneminen

Muutamia hiussuonivuoto-oireyhtymän pahenemistapauksia on raportoitu ensimmäisten päivien aikana Spikevax-rokotteen antamisen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisten on oltava tietoisia hiussuonivuoto-oireyhtymän merkeistä ja oireista, jotta sairaus voidaan tunnistaa ja hoitaa nopeasti. Henkilöillä, joilla on aiemmin ollut hiussuonivuoto-oireyhtymä, rokotussuunnitelma on tehtävä yhteistyössä asianmukaisten lääketieteen asiantuntijoiden kanssa.

## **Pakkausseloste**

### 2. Varoitukset ja varotoimet

#### Hiussuonivuoto-oireyhtymän paheneminen

Spikevax-rokotteen antamisen jälkeen on ilmoitettu muutamia hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksia (jotka ovat aiheuttaneet nestevuotoa pienistä verisuonista (kapillaarivuoto), mikä on johtanut käsivarsien ja säärtien nopeaan turpoamiseen, äkilliseen painonnousuun, heikotuksen tunteeseen ja matalaan verenpaineeseen). Jos sinulla on aiemmin todettu hiussuonivuoto-oireyhtymä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Spikevaxia.