Public Assessment Report
QDENGA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	:	Qdenga
Bentuk sediaan	:	Serbuk injeksi + pelarut
Zat aktif	:	Tiap 0,5 mL mengandung : *Live attenuated dengue virus serotype 1* — *Not Less Than* 3.3 log PFU *Live attenuated dengue virus serotype 2* — *Not Less Than* 3.1 log PFU *Live attenuated dengue virus serotype 3* — *Not Less Than* 4.0 log PFU *Live attenuated dengue virus serotype 4* — *Not Less Than* 4.5 log PFU
Kemasan	:	Dus, 1 vial serbuk @ 1 dosis + 1 vial pelarut @ 0,5 mL Dus, 10 vial serbuk @ 1 dosis + 10 vial pelarut @ 0.5 mL Dus, 5 vial serbuk @ 1 dosis + 5 *prefilled syringe* pelarut @ 0.5 mL + 10 jarum Dus, 1 vial serbuk @ 1 dosis + 1 *prefilled syringe* pelarut @ 0.5 mL + 2 jarum
Pemilik Ijin Edar	:	PT. Tunggal Idaman Abdi
Produsen	:	Diproduksi oleh IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau, Jerman, dikemas dan dirilis oleh Takeda GmbH, Singen, Jerman
Kategori Registrasi	:	Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	:	*Qdenga is indicated for the prevention of dengue disease caused by any dengue virus serotype in individuals 4 years to 60 years of age. The use of Qdenga should be in accordance with official recommendations.*
Posologi yang diajukan	:	*Qdenga® should be administered as a 0.5 mL dose at a two-dose (0 and 3 months) schedule. The need for a booster dose has not been established.* ***Method of administration*** *After complete reconstitution of the lyophilized vaccine with the diluent (solvent), Qdenga® should be administered by subcutaneous (SC) injection preferably in the upper arm in the region of deltoid.* *Qdenga® must not be injected intravascularly, intradermally or intramuscularly. The vaccine should not be mixed in the same syringe with any vaccines or other parenteral medicinal products.*

PENGANTAR

QDENGA merupakan *Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine* (TDV) yang juga dikenal dengan TAK-003. TDV terdiri 4 strain virus dengue, yaitu strain dengue serotipe 2 attenuated (TDV-2), rekombinan strain dengue serotipe 2/1 (TDV-1), rekombinan strain dengue serotipe 2/3 (TDV-3), dan rekombinan strain dengue serotipe 2/4 (TDV-4).
Mengingat vaksin merupakan produk biologi baru dengan molekul protein yang sangat besar dan kompleks, maka evaluasi vaksin QDENGA dilakukan secara menyeluruh terhadap data mutu serta studi non klinik dan klinik sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan.
Saat ini, pemegang izin edar adalah PT Tunggal Idaman Abdi.

ASPEK MUTU

Produk jadi Qdenga disediakan dalam bentuk serbuk injeksi + pelarut, mengandung *live attenuated dengue virus serotype 1* NLT 3.3 log PFU, *live attenuated dengue virus serotype 2* NLT 3.1 log PFU, *live attenuated dengue virus serotype 3* NLT 4.0 log PFU, dan *live attenuated dengue virus serotype 4* NLT 4.5 log PFU. Vaksin ini harus disimpan pada suhu 2-8°C. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas trehalose dihydrate, human albumin, potassium phosphate monobasic, disodium hydrogen phosphate dihydrate, potassium chloride, sodium chloride, water for injection, poloxamer 407.

Zat Aktif

Secara struktur, dengue virion terdiri atas *outer glycoprotein shell* dan *internal host derived lipid bilayer*. Bulk zat aktif diproduksi IDT Biologika GmbH, Jerman. Proses pembuatan zat aktif telah diuraikan secara memadai dengan diagram alir yang rinci dan jelas. Proses ini mengikuti prosedur standar untuk vaksin viral hidup yang dilemahkan, dengan proses ekspansi kultur sel, proses kultur dan klarifikasi virus, pemurnian, proses pemekatan dan stabilisasi serta proses pengisian akhir dan penyimpanan zat aktif. Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Substrat sel yang digunakan adalah *Vero Cell Line*. *Cell line* diperoleh dari sumber yang teridentifikasi dan digunakan pada tingkat pasase yang telah ditetapkan. MCB digunakan untuk menghasilkan WCB, sedangkan WCB digunakan untuk produksi zat aktif TDV secara rutin. Pembuatan MCB dan WCB dilakukan dengan proses produksi dan pengujian yang dijelaskan dengan rincian yang memadai. Baik WCB dan MCB disimpan pada suhu sangat rendah (*ultra-low*). Validasi proses produksi zat aktif telah dilakukan dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan.
Komparabilitas mutu zat aktif dilakukan dengan membandingkan zat aktif yang diproses dengan proses 1 (digunakan pada studi fase 1 dan 2), proses 2 (digunakan pada studi fase 2), proses 3a (digunakan pada studi fase 3) dan proses 4 (digunakan untuk komersil), untuk menjamin mutu pada setiap tahap pengembangan produksi zat aktif. Hasil komparabilitas menunjukkan hasil kesebandingan antar proses.
Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif.
Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Spesifikasi ditetapkan berdasarkan data pengembangan proses produksi serta data non-klinik/klinik dan data stabilitas.
Data stabilitas menunjukkan bahwa zat aktif stabil pada kondisi penyimpanan jangka panjang yang direkomendasikan.

Obat jadi
Produk Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) Takeda memiliki pemerian off-white lyophilized cake dalam vial kaca 2 mL, tipe I. Setelah direkonstitusi, DP memiliki karakteristik larutan jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat, pada dasarnya bebas dari partikulat asing.
Proses produksi dilakukan di fasilitas yang sama dengan zat aktif, yaitu di site IDT Biologika GmbH, Jerman. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai dan mencakup tahapan yang sesuai untuk menghasilkan obat jadi. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan menggunakan 3 bets obat jadi skala komersil. Hasilvalidasi menunjukan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.
Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Diserahkan 3 bets produk jadi skala komersil dalam analisis bets yang menunjukkan bahwa obat jadi memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.
Studi stabilitas yang diserahkan dapat mendukung shelf-life yang diajukan yaitu 18 bulan pada kondisi penyimpanan 2-8oC.

Kesimpulan
Dari aspek mutu, vaksin TDV ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik
Studi Non Klinik yang dilakukan untuk pengembangan vaksin QDENGA secara total ada 19 studi yang terdiri dari 9 studi farmakologi, 1 studi biodistribusi dan shedding, serta 9 studi toksikologi.

- Imunogenisitas pada Hewan
  Imunogenisitas yang dinilai berdasarkan respons antibodi netralisasi vaksin monovalent TDV-1, TDV-2, TDV-3 dan TDV-4 teramati pada mencit AG129 (Studi DEN-010), sedangkan untuk vaksin tetra valentnya respons antibodi netralisasi teramati pada mencit AG129 (studi DEN-009), kelinci (studi SR-15-011) dan cynomolgus macaques (studi DEN-011).

- Efikasi pada Hewan
  Efikasi TDV pada hewan dinilai berdasarkan *challenge study* menggunakan DENV *wild-type* dilakukan pada mencit AG129 (terhadap DENV-1, DENV-2 dan DENV-4) (studi DEN-009 dan studi SR-15-010) dan pada Cynomolgus Macaques (DENV-1, DENV-2, DENV-3 dan DENV-4) (studi DEN-011).

- Uji Biodistribusi dan *Shedding*
  Biodistribusi dan *viral shedding* dievaluasi setelah pemberian dosis tunggal TDV subkutan pada mencit AG129 (studi 5002340). Biodistribusi dan *shedding* dinilai dengan RT-qPCR dan histopatologi di 16 jaringan, air liur, feses, dan urin pada titik waktu terminal.

- Uji Toksisitas
  - Toksisitas akut.
    Dilaporkan adanya inflamasi umum, pengurangan alkaline phosphatase dan ekstrameduler limpa hematopoiesis, dan peningkatan jumlah thrombosit (Studi DEN-001).

  - Toksisitas Dosis Berulang
    Tiga studi toksisitas dosis berulang dilakukan pada mencit AG129 (studi 5001168, 5001446 dan DEN-004). Studi toksisitas berulang TDV pada mencit AG129 yang diberikan 3 vaksinasi (hari ke-1, 31 dan 46) melalui subkutan dengan dosis 5,5 log10 PFU/dosis (3,1 x 10^5 PFU/dose; studi DEN-004) dan dosis 6,8 log 10 PFU/dosis (5,93 x 10^6 PFU/dosis; studi 5001168) dapat ditoleransi dengan baik. Studi toksisitas dosis berulang berikutnya menggunakan 3 vaksinasi (hari 1, 31 dan 46) vaksin TDV dengan dosis yang melebihi *maximum manufacturing release specification* (studi 5001446). Berdasarkan hasil studi ini, NOAEL vaksin TDV adalah 7,0 log10 PFU/dosis (1,07 × 10^7 PFU/dosis). NOAEL ini lebih tinggi dari dosis yang diberikan pada manusia.

  - Toksisitas Reproduksi dan Perkembangan
    Terdapat 6 studi toksisitas reproduksi dan perkembangan embrio, fetus, dan post natal untuk vaksin TDV pada hewan kelinci (*New Zealand White Rabbits*), yaitu studi 20129939, studi SR-15- 011, studi 20129822, studi SR-16-002, studi SR-17-001, dan studi 20153701.
    Dari studi Toksisitas Reproduksi dan Perkembangan vaksin TDV pada kelinci terlihat dapat ditoleransi dengan baik dan tidak terlihat adanya toksisitas pada ibu atau pada perkembangan janin dan bayi kelinci yang dilahirkan.

Berdasarkan data non klinik: Studi pada hewan menunjukkan pemberian vaksin *Tetravalen Dengue Vaccine* (TDV) pada mencit, Makaka dan Kelinci secara keseluruhan menunjukkan vaksin TDV aman dan dapat ditoleransi baik.

Studi Klinik
Studi Klinik yang dilakukan untuk pengembangan vaksin QDENGA secara total ada 18 studi, yang terdiri dari 5 studi fase 1, 6 Studi fase 2, dan 7 studi fase 3.

Fase 1

Studi	Subjek	Lokasi	Tujuan Studi dan Metodologi
DEN-101	18-45 years 72 subjek (36 subjek/tahap) seronegative at baseline	United States (Non-endemic)	*Dose escalation trial* *Randomized (2:1 ratio [TDV:PBO]),double-blind, placebo-controlled, dose escalation* *Within each group:* *Follow-up: 6 months after the second Dose*
DEN-102	18-45 years 96 subjek seronegative at baseline	Colombia (Site located in non-endemic region)	*Trial evaluating HD TDV and LD TDV, administered SC or ID* *Randomized (23:5 ratio [TDV:PBO]), double-blind, placebo-controlled, dose escalation* *Within each group:* *Follow-up: 6 months after the second Dose*
DEN-103 (1b)	18-45 years 67 subjek seronegative at baseline	United States (Non-endemic)	*Trial of LD TDV evaluating different methods of delivery* *Randomized (1:1:1:1 ratio), partialblind, parallel group* *Follow-up: 6 months after the second dose*
DEN-104 (1b)	18-45 years 140 subjek seronegative at baseline	United States (Non-endemic)	*Trial evaluating HD2 TDV and 2 simultaneous injections into Arm 1 and Arm 2* *Randomized (1:1:1 ratio for Part 1; 1:1 ratio for Part 2), double-blind for Parts 1 and 2, open-label for Part 3 Follow-up: 1 month after the second dose*

DEN-105 (1b)	18-45 years 80 Subjek seronegative at baseline	United States (Non-endemic)	*Trial evaluating LD TDV administered SC or IM, using different delivery methods* *Randomized (1:1:1:1:1 ratio), open-label* *Follow-up: 1 month after the second dose*

Fase 2

Studi	Subjek	Lokasi	Tujuan Studi dan Metodologi
DEN-313	4-16 years 200 subjek Dengue (+) atau (-) pada baseline	Panama, The Philippines (Endemic)	Immunogenicity and long-term safety trial Open-label, single arm Completed follow-up: 6 months after the second dose Ongoing analysis of follow-up: up to 3 years after the second dose 2 doses (Month 0/Month 3) SC injection
DEN-204	2-17 years 1794 subjek (imunogenisitas subset 562) Dengue (+) atau (-) pada baseline	The Dominican Republic, Panama, The Philippines (Endemic)	Immunogenicity and safety trial assessing different schedules Randomized (1:2:5:1 ratio), double-blind, placebo- controlled Follow-up: 48 months after the first dose 2 doses (Month 0/Month 3) plus Month 12 injection SC injection
DEN-205	21-45 years 351 subjek Dengue (+) atau (-) pada baseline	Singapore (Endemic)	Trial to compare TDV and HD TDV (lyo) formulation Randomized (1:1 ratio), double-blind Follow-up: 12 months after the single Dose 1 dose (Month 0) SC injection
DEN-203	Part 1: Adults (21-45 years) Part 2: Children (1.5-11 years) 360 (249 HD TDV) Part 1: 148 Part 2: 212 Dengue (+) atau (-) pada baseline	Colombia, Puerto Rico, Singapore, Thailand (Endemic)	Age de-escalation trial Randomized (2:1 ratio for Part 1; 3:1 ratio for Part 2 [expansion]), double-blind, placebo-controlled, age descending, expansion trial Follow-up: 36 months after the first dose 2 doses (Month 0/Month 3) SC injection
DEN-106	18-49 years 996 subjek Dengue (-) pada baseline	United States (Non-endemic)	Trial to evaluate lyophilized formulation of TDV Randomized (2:1:1:6 ratio), double-blind Follow-up: 6 months after the second dose, 2 doses (Month 0/Month 3) SC injection

Fase 3: DEN-301 (pivotal), DEN-304, DEN-315, DEN-305, DEN-314, DEN-307, DEN-303

Studi	Subjek	Lokasi	Tujuan Studi dan Metodologi
DEN-301	4-16 years 20071 subjek	Thailand, the Philippines, Sri Lanka, Brazil, Panama, Dominican Republic, Colombia, Nicaragua	Randomized double-blind, placebo-controlled - To evaluate the efficacy of 2 doses of TDV in preventing symptomatic dengue fever of any severity and due to any of the 4 dengue virus serotype
DEN-304	18-60 years 919 subjek	United States	Randomized double-blind, placebo-controlled - To demonstrate lot to lot consistency of 3 consecutive TDV lots in terms of equivalence of immune responses at 1 month post second dose.
DEN-315	400 subjek	Mexico City	Randomized double-blind, placebo-controlled - To describe the neutralizing antibody response against each dengue serotype at 1 month post second dose of TDV or placebo in dengue-naïve adolescent subjects.
DEN-305	900 subjek	United States	Randomized observer-blind, placebo-controlled - To demonstrate non-inferiority of the YF seroprotection rate response to 1 dose of YF- 17D vaccine, 1 month following concomitant administration with 1 dose of TDV compared to placebo.
DEN-314	897 subjek	United Kingdom	To demonstrate non-inferiority of the immune response to 1 dose of HAV vaccine in HAV/DENV-naïve subjects 1 month following co-administration with 1 dose of TDV (group 3) compared to 1 dose of HAV vaccine co administered with placebo (group 1).

Catatan: Studi DEN-303 dan studi DEN-307 bertujuan untuk menilai keamanan dan imunogenisitas jangka panjang, namun laporan kedua studi tersebut belum diserahkan

Hasil evaluasi terhadap studi-studi di atas:

1. Keamanan
   Hasil *pool analysis* data keamanan dari studi klinik Fase 2 dan Fase 3 berpembanding plasebo (studi DEN-301, DEN-304, DEN-315, DEN-204, dan DEN-203) dengan jumlah total 22.002 subjek usia 4 – 60 tahun (TDV=14.627; plasebo= 7167) menunjukkan:
   a. Secara keseluruhan vaksin TDV aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Adverse events yang dilaporkan umumnya bersifat ringan hingga sedang.
   b. AEs solicited lokal yang dilaporkan adalah pain (vs plasebo: 41,8% vs 25,4%), erythema (vs plasebo: 7,1% vs 0,3%), dan pembengkakan (vs plasebo: 3,4% vs 0,6%). Semua AE lokal ini dilaporkan bersifat sementara dan hilang dalam 1-3 hari setelah pemberian vaksin.
   c. AEs solicited sistemik yang dilaporkan adalah sakit kepala (vs plasebo: 33,8% vs 30,1%), myalgia (vs plasebo: 28,0% vs 20,5%), malaise (vs plasebo: 22,9% vs 20,7%), asthenia (vs plasebo: 19,7% vs 17,5%), iritabilitas (vs plasebo: 12,4% vs 9,6%), drowsiness (vs plasebo: 13,2% vs 12,4%) dan hilang nafsu makan (vs plasebo: 17,0% vs 12,4%). Demam dilaporkan lebih sedikit pada vaksin TDV dibandingkan plasebo (8,9% vs 10,5%).
   d. Dilaporkan 1 SAE terkait dengan vaksin TDV yaitu *suspected dengue illness* (ditandai gejala *rash* dan *thrombocytopenia*) yang terjadi pada hari ke-12 setelah pemberian vaksin TDV dosis pertama, dalam jendela waktu yang diharapkan dari viremia karena vaksin.

e. Viremia karena vaksin (*vaccine viremia*) setelah pemberian TDV dilaporkan pada 2% subjek (DEN-313); 30,9% subjek (DEN-205), 0,51% (DEN-301). Berdasarkan studi DEN-205, kejadian viremia karena vaksin lebih banyak terjadi pada subjek dengan status seronegatif dibandingkan status seropositif (48,8% vs 15,8%).
f. Tidak ada reaksi anafilaksis, kejadian haemorhage karena dengue, kematian yang dilaporkan setelah pemberian vaksin TDV.

2. Imunogenisitas:
   a. Studi pivotal (studi DEN-301) menunjukkan respons imun humoral vaksin TDV yang baik pada kelompok usia 4 – 16 tahun, dimana pada pengukuran 1 bulan setelah pemberian dosis kedua seropositivity rate mencapai >99% pada semua serotipe dan dapat bertahan hingga 24 bulan setelah pemberian dosis kedua.
   b. Studi DEN-313 pada anak usia 4-16 tahun menunjukkan respons imun selular yang baik (immune response rate 87,3% pada 6 bulan setelah dosis kedua). Respons imun humoral pada kelompok ini juga baik, dimana seropositive rate > 99,5% pada bulan ke 4 (1 bulan setelah dosis kedua) dan masih dapat dipertahankan hingga 6 bulan setelah dosis kedua (seropositive rate > 96,8%).
   c. Studi DEN-203 menunjukkan respons imun yang sebanding antara kelompok usia 1,5 – 5 tahun; 6-11 tahun; 12-20 tahun; dan 21 – 45 tahun.
   d. Respons imun yang ditunjukkan pada studi-studi Fase 2 dan fase 3 secara konsisten menunjukkan respons imun vaksin TDV yang paling baik terhadap DENV-2 dan yang paling rendah terhadap DENV-4.
   e. Studi DEN-304 pada dewasa usia 18-60 tahun menunjukkan titer antibodi netralisasi yang sebanding untuk 3 lot produksi vaksin.

3. Efikasi:
   Efikasi vaksin diketahui dari studi DEN-301 yang dilakukan pada usia 4 – 16 tahun dengan ringkasan hasil sebagai berikut:
   a. Efikasi vaksin TDV berdasarkan kasus VCD keseluruhan hingga:
      - 12 bulan setelah dosis kedua adalah 80,2%
      - 18 bulan setelah dosis kedua adalah 73,3%
      - 24 bulan setelah dosis kedua adalah 56,2%.
   b. Efikasi vaksin TDV berdasarkan kasus VCD hospitalisasi hingga:
      - 12 bulan setelah dosis kedua adalah 95,4%,
      - 18 bulan setelah dosis kedua adalah 90,4%,
      - 24 bulan setelah dosis kedua adalah 76,1%.
   c. Berdasarkan serostatus subjek saat baseline, pengamatan hingga:
      - 12 bulan setelah dosis kedua menunjukkan efikasi vaksin pada subjek seropositif (82,2%) maupun subjek seronegatif (74,9%) lebih baik bermakna dibandingkan dengan plasebo.
      - 18 bulan setelah pemberian dosis kedua menunjukkan efikasi pada seropositif 76,1% dan pada seronegatif adalah 66,2%.
      - 24 bulan setelah pemberian dosis kedua menunjukkan efikasi pada seropositif adalah 60,3% dan pada seronegatif adalah 45,3%.
   d. Berdasarkan serotipe virus, efikasi vaksin TDV hingga:
      - 12 bulan setelah dosis kedua terhadap DENV-1: 73,7%; DENV-2: 97,7%; DENV-3: 62,6%; dan DENV-4: 63,2%.
      - 18 bulan setelah dosis kedua terhadap DENV-1: 69,8%; DENV-2: 95,1%; DENV-3: 48,9%; dan DENV-4: 51,0%.
      - 24 bulan setelah dosis kedua terhadap DENV-1: 64,5%; DENV-2: 91,0%; DENV-3: 52,1%; dan DENV-4: 51,1%.
   e. Berdasarkan usia, efikasi vaksin TDV hingga:
      - 12 bulan setelah dosis kedua pada usia 4-5 tahun, 6-11 tahun dan 12-16 tahun berturut-turut adalah 72,8%; 80,7%; dan 83,3%.
      - 18 bulan setelah dosis kedua pada usia 4-5 tahun, 6-11 tahun dan 12-16 tahun berturut-turut adalah 56,3%; 74,5%; dan 82,0%.
      - 24 bulan dosis kedua pada usia 4-5 tahun, 6-11 tahun dan 12-16 tahun berturut-turut adalah 51,0%; 71,8%; dan 79,3%.

      Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa efikasi vaksin TDV terlihat baik pada usia 6 -16 tahun.

4. Immunobridging
   Sesuai dengan ketentuan dalam pedoman WHO bahwa efikasi juga dapat ditentukan dengan menggunakan immunobridging yang membandingkan secara head-to-head dengan imunogenisitas kelompok yang sudah diketahui efikasinya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Qdenga suspensi injeksi **dapat diterima** dengan perbaikan indikasi sebagai berikut:

Indikasi

Qdenga is indicated for the prevention of dengue disease caused by any dengue virus serotype in individuals ***6 years to 45 years of age.*** *The use of Qdenga should be in accordance with official recommendations.*

Posologi

Qdenga® should be administered as a 0.5 mL dose at a two-dose (0 and 3 months) schedule. The need for a booster dose has not been established.

Method of administration

After complete reconstitution of the lyophilized vaccine with the diluent (solvent), Qdenga® should be administered by subcutaneous (SC) injection preferably in the upper arm in the region of deltoid.

Qdenga® must not be injected intravascularly, intradermally or intramuscularly. The vaccine should not be mixed in the same syringe with any vaccines or other parenteral medicinal products.