

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IXIARO, injekční suspenze
Vakcína proti japonské encefalitidě (inaktivovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) vakcíny IXIARO obsahuje:
virus japonské encefalidity kmen SA₁₄-14-2 (inaktivovaný)^{1,2} 6 mikrogramů³
odpovídá síle ≤ 460 ng ED₅₀

¹ Produkovaný v buňkách Vero.

² Adsorbováno na algedrát

³ Celkový obsah bílkoviny.

0,25 miligramu Al³⁺.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Čirá tekutina s bílým precipitátem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek určen k aktivní imunizaci proti japonské encefalitidě u dospělých.

Použití vakcíny IXIARO by mělo být zvaženo také u jedinců s rizikem expozice během cestování nebo při zaměstnání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,5ml dávek podaných podle tohoto schématu:
první dávka v Den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Doporučuje se, aby osoby, kterým byla podána první dávka vakcíny IXIARO, dokončily primární 2-dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

Pokud není primární imunizace dvěma injekcemi dokončena, nemusí být zajištěna plná ochrana před onemocněním. Existují údaje o tom, že druhá injekce podaná do 11 měsíců po první dávce vede k vysoké míře sérokonverze (viz bod 5.1).

Posilovací (booster) dávka

Posilovací dávka (třetí dávka) by se měla podat během druhého roku (tzn. 12 - 24 měsíců) po doporučené primární imunizaci, před potenciální novou expozicí JEV. Osoby vystavené trvalému riziku nákazy japonskou encefalitidou (laboratorní personál nebo osoby pobývající v endemických oblastech) by měly dostávat posilovací dávku za 12 měsíců po primární imunizaci (viz bod 5.1). Údaje o potřebě dalších posilovacích dávek nejsou k dispozici.

Děťští pacienti

Podávání vakcíny IXIARO dětem a mladistvým se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Vakcína má být podána intramuskulární injekcí do deltového svalu. Nikdy nesmí být podána intravaskulárně. Výjimečně může být vakcína IXIARO podána také subkutánně, a to pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krvácivosti, protože po intramuskulárním podání se u nich může objevit krvácení. Subkutánní podání může vést k nedostatečné odezvě na očkování (viz bod 4.4). Je však třeba upozornit, že neexistují žádné údaje o klinické účinnosti, které by podporovaly subkutánní podání vakcíny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek nebo na kterákoli rezidua (např. protaminsulfát) tohoto přípravku.

Jedincům, kteří vykazují hypersenzitivní reakce po první dávce vakcíny, by neměla být podána druhá dávka. Podání vakcíny musí být odloženo u osob se závažným akutním horečnatým onemocněním.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny vždy k dispozici odpovídající léčebná opatření a dohled.

Za žádných okolností nesmí být vakcína IXIARO podávána intravaskulárně.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování vakcínou IXIARO ve všech případech zajistit ochranu proti onemocnění.

Vakcína IXIARO nechrání proti encefalitidě způsobené jinými mikroorganismy.

Stejně jako jiné intramuskulární injekce by ani tato vakcína neměla být podávána intramuskulárně osobám s trombocytopenií, hemofilii nebo jinými poruchami krvácivosti (viz bod 4.2).

Míra sérokonverze pozorovaná 10 dní po prvním očkování byla 29,4 % a jeden týden po druhém očkování 97,3 %. Základní očkování by proto mělo být ukončeno alespoň jeden týden před potenciální expozicí viru japonské encefalitidy (JEV).

Ochrana před japonskou encefalitidou není do obdržení druhé dávky zajištěna.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedna klinická studie zkoumala souběžné podávání vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti hepatitidě A. Imunitní reakce na vakcínu proti viru japonské encefalitidy (JEV) neovlivňovala imunitní reakci na vakcínu proti hepatitidě A (HAV), a naopak. Bylo prokázáno, že souběžné podání vakcíny IXIARO a vakcíny proti hepatitidě A nevykazuje s ohledem na geometrické průměrné titry (GMT) anti-JEV neutralizačních protilátek a protilátek HAV a míru sérokonverze v porovnání s podáním těchto vakcín samostatně horší výsledky (viz bod 5.1).

U osob, které byly souběžně očkovány vakcínou IXIARO a vakcínou proti hepatitidě A, nebyl v porovnání s osobami, kterým byla podána samotná vakcína IXIARO nebo vakcína proti hepatitidě A, zjištěn statisticky významný vyšší výskyt systémových nebo lokálních nežádoucích účinků.

U pacientů, kteří podstupují imunosupresivní léčbu, nebo pacientů s imunodeficiencí nemusí být dosaženo adekvátní imunitní reakce.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití vakcíny IXIARO u těhotných nebo kojících žen je k dispozici pouze omezené množství údajů. Ve studiích na zvířatech byly zjištěny nálezy nejasného klinického významu (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je třeba se vyvarovat použití vakcíny IXIARO během těhotenství nebo kojení.

Kojení

Není známo, zda se přípravek IXIARO vylučuje do lidského mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice přípravku IXIARO je u kojících žen zanedbatelná, v souvislosti s přípravkem se nepředpokládají žádné účinky na kojené novorozence/kojence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly účinky vakcíny IXIARO na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena v různých kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 4 043 zdravých dospělých, kterým byl podán přípravek IXIARO.

Výskyt nežádoucích účinků lze očekávat přibližně u 40 % očkovaných. Objevují se obvykle v průběhu prvních tří dnů po očkování, jsou obvykle mírné a do několika dní vymizí. Mezi první a druhou dávkou nebo po podání posilovací dávky nebyl zaznamenán vzestup počtu nežádoucích účinků.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest hlavy a myalgie, které se objevovaly u přibližně 20 %, respektive 13 % subjektů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následujících frekvencí výskytu:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Velmi vzácné: $< 1/10\ 000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace

Méně časté: zánět nosohltanu, rýma

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: lymfadenopatie

Vzácné: trombocytopenie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: migréna, závratě

Vzácné: parestézie, neuritida

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závrať

Srdeční poruchy

Vzácné: palpitace, tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: dušnost

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Méně časté: zvracení, průjem, bolesti břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka, pruritus

Vzácné: kopřivka, erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: muskuloskeletální ztuhlost

Vzácné: bolesti končetin, artralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: místo aplikace: bolest, citlivost

Časté: únava, chřipkovité onemocnění, pyrexie, místo aplikace: erytém, zatvrdnutí, otok, svědění

Méně časté: zimnice, malátnost, hematom v místě aplikace

Vzácné: periferní otok

Vyšetření

Méně časté: zvýšené hladiny jaterních enzymů

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti encefalitidě. ATC kód: J07BA02

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku vakcín proti japonské encefalitidě (JE) není dosud přesně objasněn. Studie na zvířatech prokázaly, že vakcína stimuluje imunitní systém k produkci protilátek proti viru japonské encefalidity, které jsou nejčastěji protektivní. Byly provedeny studie provokační expozice (challenge) virem u myši, které byly léčeny lidským antisérem po imunizaci přípravkem IXIARO. Z těchto studií vyplynulo, že téměř všechny myši, které měly v plak-redukčním neutralizačním testu titer protilátek alespoň 1:10, byly po provokační expozici smrtelnou dávkou viru japonské encefalidity před onemocněním chráněny.

Klinické studie

Nebyly provedeny žádné prospektivní studie účinnosti. Imunogenicita přípravku IXIARO byla zkoumána u přibližně 2 228 zdravých dospělých subjektů, a to v sedmi randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a třech nekontrolovaných studiích.

Imunogenicita vakcíny byla hodnocena v randomizované zaslepené (hodnotitel) multicentrické klinické studii fáze 3, kontrolované léčivou látkou, do které bylo zařazeno 867 zdravých subjektů mužského i ženského pohlaví, kterým byla podána vakcína IXIARO nebo vakcína proti JEV schválená ve Spojených státech JE-VAX (ve schématu podání v den 0, 7 a 28 subkutánní injekcí). Dva primární cílové parametry byly míra sérokonverze (titer protilátek anti-JEV $\geq 1:10$) a geometrické střední hodnoty titerů (GMT) 56. den, které byly posuzovány pomocí plak-redukčního neutralizačního testu (PRNT) u celé studované populace. V den 56 byl podíl subjektů, kteří dosáhli sérokonverze, v obou léčených skupinách podobný (96,4 % v případě vakcíny IXIARO a 93,8 % u vakcíny JE-VAX). GMT se do dne 56 zvýšily na 243,6 u vakcíny IXIARO a na 102,0 u vakcíny JE-VAX. Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou IXIARO nebyly horší než odpovědi vyvolané vakcínou JE-VAX (tabulka 1).

Tabulka 1: Míra sérokonverze a geometrické střední hodnoty titerů vakcín IXIARO a JE-VAX u populací dle protokolu. Titry neutralizačních protilátek proti JEV byly měřeny proti JEV kmeni SA₁₄₋₁₄₋₂.

Míra sérokonverze		
Časový bod	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Návštěva 0 (screening)	0	0
Návštěva 3 (den 28)	54 (197)	86,8 (321)
Návštěva 4 (den 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrická střední hodnota titru (stanovený plak-redukčním neutralizačním testem)		
Časový bod	IXIARO N = 365 GMT (n)	JE-VAX N = 370 GMT (n)
Návštěva 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Návštěva 3 (den 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Návštěva 4 (den 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Jako sekundární cílový parametr byl v této studii, kontrolované léčivou látkou, posuzován vliv věku na imunitní odpověď na vakcíny IXIARO a JE-VAX, a to srovnáním subjektů ve věku nad 50 let (N = 262, střední věk 59,8) se subjekty ve věku do 50 let (N = 605, střední věk 33,9).

Míra sérokonverze 28. den a 56. den po očkování se u vakcín IXIARO a JE-VAX u subjektů ve věku < 50 let významně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku ≥ 50 let. Geometrické střední hodnoty titrů byly 28. den významně vyšší u subjektů ve věku < 50 let ve srovnání se subjekty ve věku ≥ 50 let ve skupině JE-VAX (80,9 oproti 45,9, p = 0,0236), ale 56. den již v této léčebné skupině nebyl žádný významný rozdíl. Ve skupině, které byla podávána vakcína IXIARO, nebyl pozorován žádný významný vliv věku na geometrickou střední hodnotu titru. Míra sérokonverze 28. den a 56. den se u subjektů ve věku < 50 let významně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku ≥ 50 let ani v jedné léčebné skupině.

Přetrvávání protilátek

Přetrvávání protilátek bylo hodnoceno v nekontrolované následné klinické studii fáze 3, kam byli zařazeni ti, kteří dokončili dvě klíčové studie a kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny IXIARO. Dlouhodobá imunogenita vyvolaná vakcínou IXIARO byla hodnocena u podskupiny sestávající ze 181 subjektů po dobu až 24 měsíců (skupina intent-to-treat, ITT) a u 152 subjektů maximálně do 36 měsíců po první vakcinaci přípravkem IXIARO.

Počty subjektů s PRNT₅₀≥1:10 a GMT ve 2., 6. 12., 24. a 36. měsíci jsou pro populaci ITT shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2: Počty subjektů s PRNT₅₀≥1:10 a geometrické střední hodnoty (GMT) titrů ve 2., 6. 12., 24. a 36. měsíci po očkování vakcínou IXIARO (populace ITT)

Časový bod	Podíl subjektů s PRNT ₅₀ ≥1:10		GMT	
	% (n/N)	95% interval spolehlivosti	GMT (N)	95% interval spolehlivosti
2.měsíc	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
6. měsíc	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
12.měsíc	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
24.měsíc	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
36.měsíc	84,9 (129/152)	[78,32, 89,70]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

Podle předpokladů tedy dochází k poklesu GMT, který odpovídá údajům o jiných inaktivovaných vakcínách proti JE.

V další otevřené následné studii fáze 3 bylo hodnoceno přetrvávání protilátek po dobu 24 měsíců po primární vakcinaci. Do této kontrolní studie bylo zařazeno celkově 116 subjektů, kterým byly podány primární dávky přípravku IXIARO dle doporučeného schématu. Procento subjektů s $PRNT_{50} \geq 1:10$ bylo 82,8% (95% interval spolehlivosti: 74,9, 88,6, N=116) v 6. měsíci a 58,3% ve 12. měsíci (95% interval spolehlivosti: 49,1, 66,9, N=115). Ve 24. měsíci byly u 48,3% (95% interval spolehlivosti: 39,4, 57,3, N=116) subjektů, které dokončily doporučenou primární imunizaci, nadále přítomny titry $PRNT_{50} \geq 1:10$. Hodnota GMT u těchto subjektů byla ve 24. měsíci 16,2 (95% interval spolehlivosti: 13,8, 19,0).

Posilovací imunizace

V nekontrolované otevřené studii fáze 3 byla podána jedna 6 μ g posilovací dávka přípravku IXIARO 15. měsíců po primární imunizaci. Všechny ze 198 léčených subjektů byly zařazeny do populace ITT a bezpečnostní populace.

Procenta subjektů s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT v průběhu sledovaného období jsou shrnuty níže v tabulce 3:

Tabulka 3: Procenta subjektů s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT před podáním posilovací dávky a v 1, 6 a 12 měsíců po podání jedné 6 μ g posilovací dávky, která byla subjektům podána 15 měsíců po doporučené primární imunizaci přípravkem IXIARO (populace ITT)

	Procenta subjektů s $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
		95% CI		95% CI
Před podáním posilovací dávky, den 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
28.den 28 (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6.měsíc 6 (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12.měsíc 12 (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Nekompletní primární imunizace

Imunogeničita posilovacích dávek byla též hodnocena ve studii hodnotící přetrvávání imunity po různých primárních imunizačních režimech (2x6 μ g: N=116, 1x12 μ g: N=116 nebo 1x6 μ g: N=117). Jedna 6 μ g posilovací dávka byla podána v 11. nebo 23. měsíci po první dávce subjektům, u nichž byla zjištěna séronegativita (s titry $PRNT_{50} < 1:10$) 6 a/nebo 12 měsíců po primární imunizaci. Výsledky ukazují, že druhá injekce primární imunizační série může být podána až do 11. měsíce po první dávce. Imunitní odpovědi na další dávky v jiných časových bodech po dokončené nebo nedokončené primární imunizaci jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: SCR a GMT ve čtvrtém týdnu po jedné 6 μ g posilovací dávce podané subjektům s $PRNT_{50} < 1:10$ ($PRNT_{50} < 1:10$ znamená, že subjekt není dále již chráněn sérovými protilátkami) 11 měsíců nebo 23 měsíců po doporučené primární imunizaci (2x6 μ g) nebo nekompletní (1x6 μ g) primární imunizaci přípravkem IXIARO (populace ITT)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% interval spolehlivosti]
Posilovací dávka po doporučené primární imunizaci (2x6 µg)				
Posilovací dávka v 11.měsíci	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7, 1198,2]
Posilovací dávka v 23.měsíci	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7, 4384]
Druhá dávka po nekompletní primární imunizaci (1x6 µg)				
Druhá dávka v 11.měsíci	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3, 692,3]
Druhá dávka ve 23. měsíci	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2, 3702,9]

Souběžné použití

Jedna klinická studie zkoumala souběžné použití vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti viru hepatitidy A (HAV) (HAVRIX 1440). Imunitní reakce na virus JE neovlivňovala imunitní reakci na virus HAV, a naopak. Bylo prokázáno, že souběžné podání vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti hepatitidě A nevykazuje s ohledem na geometrické střední hodnoty titrů (GMT) anti-JEV neutralizačních protilátek a protilátek HAV a na míru sérokonverze horší výsledky v porovnání s podáním těchto vakcín samostatně (tabulka 5).

Tabulka 5: Míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru anti-JEV neutralizačních protilátek 56. den a míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru protilátky HAV 28. den u populace dle protokolu

Míry sérokonverze (SCR) a geometrická střední hodnota titru anti-JEV neutralizačních protilátek 56.den			
	% se SCR	GMT	95 % CI
Skupina C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Skupina A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru protilátek HAV 28.den			
	% se SCR	GMT	95 % CI
Skupina C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Skupina B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vakcín se hodnocení farmakokinetických vlastností nevyžaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o toxicitě jsou omezené.

Ve studii reprodukční toxicity a pre/postnatální toxicity nebyly v souvislosti s vakcínou zaznamenány žádné účinky na reprodukci, váhu plodu, přežití a vývoj potomků. Ve skupině, které byly podány 2 dávky, však byla pozorována neúplná osifikace částí kostry, avšak tento účinek nebyl pozorován u skupiny, které byly podány 3 dávky. V současnosti je složité vyjádřit se k tomu, zda tento fenomén vznikl v souvislosti s očkováním, či nikoliv.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok chloridu sodného ve fosfátovém pufru obsahuje:

chlorid sodný,
dihydrogenfosforečnan draselný,
dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodný,
voda na injekci.

Pomocné látky viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tato vakcína nesmí být mísená s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pryžovou zátkou (chlorobutylová pryž). Balení obsahuje 1 injekční stříkačku se samostatnou jehlou nebo bez jehly.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nepoužívejte přípravek, je-li fólie blistru porušena, nebo je balení jinak poškozeno.

Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem.

Předplněnou injekční stříkačku je možné ihned použít. Neobsahuje-li balení jehlu, použijte sterilní jehlu.

Pro připojení jehly Luer odstraňte kryt hrotu stříkačky opatrným otočením. **Nepokoušejte se odломit nebo vytáhnout hrot, protože by to mohlo stříkačku poškodit.**

Před upotřebením protřepejte. Důkladné protřepání těsně před podáním je nutné, aby si vakcína uchovala charakter suspenze. Použijte celou doporučenou dávku vakcíny.

Před protřepáním může mít vakcína IXIARO vzhled čiré tekutiny s bílým precipitátem. Po důkladném protřepání se vytvoří bílá, zakalená tekutina/suspenze. Vakcína by měla být před aplikací vizuálně zkontrolována, zda nedošlo ke změně barvy nebo charakteru obsahu (částičky). Jsou-li v přípravku přítomny částičky nebo jeví-li změnu barvy anebo se zdá, že je poškozena injekční stříkačka, přípravek zlikvidujte. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.3.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.