

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum ¹	ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU)
Tetani anatoxinum ¹	ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU)
Antigeny <i>Bordetella pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum ¹	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum ¹	25 mikrogramů
Pertactinum ¹	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B ^{2,3}	10 mikrogramů
Virus poliomyelitis (inaktivovaný)	
typus 1 (kmen Mahoney) ⁴	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) ⁴	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) ⁴	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (polyribosylribitol fosfos) ³	10 mikrogramů
conjugata cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem	přibližně 25 mikrogramů

¹ adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) 0,5 miligramů Al³⁺

² vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*)

³ adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO₄) 0,32 miligramů Al³⁺

⁴ pomnoženo na VERO buňkách

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Složky vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) tvoří bílou zakalenou suspenzi.

Lyofilizovaná složka vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkovací schéma

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc.

Podle Rozšířeného programu imunizace (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Je nutné respektovat místně platné směrnice o očkování proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

Přeočkování

Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte.

Posilovací dávky by se měly podat podle místních doporučení, ale minimálně musí být podána vakcína s konjugovanou Hib složkou.

O podání vakcíny Infanrix hexa jako posilovací dávky lze uvažovat, pokud její složení vyhovuje oficiálním doporučením.

Pediatrická populace

.Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do opačné končetiny, než byla podána předchozí dávka.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin.

Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením očkování je třeba sestavit podrobnou anamnézu (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků) a provést klinické vyšetření očkováného.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

- Teplota $\geq 40,0$ °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí.
- Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování
- Trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování.
- Křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování.

Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika.

Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy.

Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně.

Infanrix hexa nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně, lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkováných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkováné jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči. V tomto období je proto třeba k průkazu Hib infekce použít jiné testy.

Při současném podávání Infanrixu hexa s Prevenarem (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) by si lékař měl být vědom skutečnosti, že v klinických studiích byla febrilní reakce při této kombinaci častější než při podávání samotného Infanrixu hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz bod 4.8).

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnicemi.

Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známa.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené \leq 28. týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení.

Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi.

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie:

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích získaných od více než 16 000 subjektů.

Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování.

- Klinické studie hodnotící současné podávání s jinými vakcínami:

V klinických studiích, v kterých byl současně podán Infanrix hexa s Prevenarem jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla po podání zaznamenána horečka ≥ 38 °C u 43,4% kojenců očkovaných současně Prevenarem a Infanrixem hexa, ve srovnání s 30,5% kojenců očkovaných samotnou hexavalentní vakcínou. Horečka vyšší než 39°C po podání byla zaznamenána u 2,6% a 1,5% kojenců, kteří dostali Infarix hexa s nebo bez Prevenaru (viz bod 4.4). Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky.

- Přehledný souhrn nežádoucích účinků (klinické studie):

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)
Časté: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Vzácné: ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
Velmi vzácné: ($< 1/10000$)

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklá plačtivost, podrážděnost, neklid
Časté: nervozita

Poruchy nervového systému

Méně časté: spavost
Velmi vzácné: křeče (s nebo bez horečky)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka
Velmi vzácné: dermatitida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka ≥ 38 °C, lokální otok v místě vpichu (≤ 50 mm), únava, bolest, zarudnutí
Časté: horečka > 39 °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm)*
Méně časté: difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub*

- Postmarketingové sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky), alergické reakce (včetně pruritu).

Poruchy nervového systému

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe [viz bod 4.4 apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ≤ 28 . týdnu těhotenství)]

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Angioedém

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována*, značné otoky, zbytnění a puchýřky v místě vpichu.

* U dětí očkovaných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovanými celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny případy výskytu obrny, neuropatie, syndromu Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitidy a meningitidy. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána. Velmi vzácně byla v souvislosti s podáváním vakcín proti hepatitidě B hlášena trombocytopenie.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

Výsledky klinických studií pro jednotlivé složky vakcíny jsou shrnuty dále v následujících tabulkách::

Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek \geq stanovenému limitu za jeden měsíc po základním očkování Infanrix hexa

Protilátky (limity)	2 dávky		3 dávky		
	3-5 měsíců N= 530	2-3-4 měsíce N= 196	2-4-6 měsíců N= 1693	3-4-5 měsíců N= 1055	6-10-14 měsíců N= 265
	%	%	%	%	%
Anti-diphtheria (0,1 IU/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
Anti-Polio typ 1 (1/8 ředění) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
Anti-Polio typ 2 (1/8 ředění) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
Anti-Polio typ 3 (1/8 ředění) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = počet subjektů

* ve skupině dětí, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77,7% subjektů titry anti-HBs \geq 10 mIU/ml

† hladina uznávaná jako protektivní

Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek stanovenému limitu za jeden měsíc po posilovací dávce Infanrix hexa

Protilátky (limity)	Posilovací dávka v 11 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=532	Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 2009
	%	%
Anti-diphtheria (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,2	99,5
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	98,9	98,4
Anti-Polio typ 1 (1/8 ředění) †	99,8	99,9
Anti-Polio typ 2 (1/8 ředění) †	99,4	99,9
Anti-Polio typ 3 (1/8 ředění) †	99,2	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = počet subjektů

† hladina uznávaná jako protektivní

Protože je po podání vakcíny Infanrix hexa imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní vakcíně Infanrix, považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix proti typické pertusi definované podle WHO (tj. ≥ 21 dní paroxysmálního kašle) byla doložena:

- v Německu v prospektivní zaslepené studii provedené s jedinci, kteří byli v domácnosti v kontaktu s pertusí (vakcinační schéma 3., 4. a 5. měsíc). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíců po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního vakcinačního schématu ve 3. a 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto vakcinačním schématu 3-5-12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7-8 let neúplná. To nasvědčuje tomu, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5-7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Bylo zjištěno, že ochranné hladiny protilátek proti hepatitidě B přetrvávají minimálně 3,5 roku u více než 90% dětí očkových čtyřmi dávkami vakcíny Infanrix Hexa. Hladiny protilátek se nelišily od

hladin protilátek u paralelně sledované skupiny dětí, které byly očkovány 4 dávkami monovalentní vakcíny proti hepatitidě B.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla ověřena rozsáhlými postmarketingovými studiemi prováděnými v Německu. V nich byla při sledování více než sedm let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 89,6 % po úplném základním očkování a 100% po úplném základním očkování podání posilovací dávky (bez ohledu na vakcínu proti Hib použitou pro základní očkování).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek Hib:

Bezvodá laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

Chlorid sodný (NaCl),

Kultivační médium M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli, vitamíny

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v lahvičce (sklo typu I) s butylpryžovou zátkou.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) (0,5 ml) s pístem a uzavírací zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1, 10, 20 a 50 dávek, s jehlami nebo bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny registrované velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření likvidaci přípravku a zacházení s ním

V předplněné injekční stříkačce obsahující DTPa-HBV-IPV suspenzi se při uchování může vytvořit bílý sediment a čirý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být dobře protřepán, aby vznikla homogenní zakalená bílá suspenze.

DTPa – HBV-IPV suspenze musí být před použitím opticky zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na netypické změny vzhledu.

Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá celý obsah předplněné injekční stříkačky do lahvičky s lyofilizovanou Hib složkou. Po přidání DTPa-HBV-IPV suspenze k Hib prášku se musí směs dobře protřepat, aby se prášek úplně rozpustil.

Rekonstituovaná vakcína je o něco více zakalená než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny. Pokud by byly pozorovány jiné odchylky ve vzhledu vakcíny, je nutné ji vyřadit.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/152/001
EU/1/00/152/002
EU/1/00/152/003
EU/1/00/152/004
EU/1/00/152/005
EU/1/00/152/006
EU/1/00/152/007
EU/1/00/152/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2000
Datum posledního prodloužení: 23. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infanrix hexa, prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

Vakcína proti difterii (D), tetanu (T), pertusi (acelulární komponenta) (Pa), hepatitidě B (rDNA) (HBV), poliomyelitidě (inaktivovaná) (IPV) a konjugovaná vakcína proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), (adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci jedna dávka (0.5 ml) obsahuje:

Diphtheriae anatoxinum ¹	ne méně než 30 mezinárodních jednotek (IU)
Tetani anatoxinum ¹	ne méně než 40 mezinárodních jednotek (IU)
Antigeny <i>Bordetelly pertussis</i> :	
Pertussis anatoxinum ¹	25 mikrogramů
Haemagglutininum filamentosum ¹	25 mikrogramů
Pertactinum ¹	8 mikrogramů
Antigenum tegiminis hepatitidis B ^{2,3}	10 mikrogramů
Virus poliomyelitis (inaktivovaný)	
typus 1 (kmen Mahoney) ⁴	40 D jednotek antigenu
typus 2 (kmen MEF-1) ⁴	8 D jednotek antigenu
typus 3 (kmen Saukett) ⁴	32 D jednotek antigenu
<i>Haemophilus influenzae</i> typus b polysaccharidum (polyribosylribitolu phosphas) ³	10 mikrogramů
conjuncta cum tetani anatoxinum jako nosným proteinem	přibližně 25 mikrogramů

¹ adsorbováno na hydroxid hlinitý, hydratovaný (Al(OH)₃) 0,5 miligramů Al³⁺

² vyrobeno rekombinantní DNA technologií na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*)

³ adsorbováno na fosforečnan hlinitý (AlPO₄) 0,32 miligramů Al³⁺

⁴ pomnoženo na VERO buňkách

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a suspenze pro přípravu injekční suspenze.

Složky vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B a poliomyelitidě (inaktivovaná) (DTPa-HBV-IPV) tvoří bílou zakalenou suspenzi.

Lyofilizovaná složka vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) je bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infanrix hexa je určen pro základní očkování a přeočkování dětí proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě a onemocněním způsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkovací schéma

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) nebo dvou dávek (například ve 3. a 5. měsíci). Mezi jednotlivými dávkami musí být interval nejméně 1 měsíc.

Podle Rozšířeného programu imunizace (Expanded Program on Immunisation) lze k očkování použít i schéma, kdy se vakcína podává v 6., 10. a 14. týdnu věku; může však být použito pouze tehdy, pokud byla při narození provedena vakcinace proti hepatitidě B.

Je nutné respektovat místně platné směrnice o očkování proti hepatitidě B.

Jestliže je při narození podána první dávka vakcíny proti hepatitidě B, může být od věku 6 týdnů k podání dalších dávek vakcíny proti hepatitidě B použita vakcína Infanrix hexa. Pokud se druhá dávka vakcíny proti hepatitidě B podává před dosažením tohoto věku, je nutné použít monovalentní vakcínu proti hepatitidě B.

Přeočkování

Po očkování 2 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 3. a 5. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 11. až 13. měsícem věku dítěte.

Po očkování 3 dávkami vakcíny Infanrix hexa (například ve 2., 3., 4. měsíci; ve 3., 4., 5. měsíci a ve 2., 4., 6. měsíci) se musí podat posilovací dávka nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání před 18. měsícem věku dítěte.

Posilovací dávky by se měly podat podle místních doporučení, ale minimálně musí být podána vakcína s konjugovanou Hib složkou.

O podání vakcíny Infanrix hexa jako posilovací dávky lze uvažovat, pokud její složení vyhovuje oficiálním doporučením.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Infanrix hexa u dětí starších 36 měsíců nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Infanrix hexa je určen k hluboké intramuskulární aplikaci. Další dávky je vhodné podávat vždy do opačné končetiny, než byla podána předchozí dávka.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivé látky nebo na jakékoliv pomocné látky nebo na neomycin a polymyxin.

Přecitlivělost po předchozí aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi, hepatitidě B, poliomyelitidě nebo Hib.

Infanrix hexa je kontraindikován u dětí, u nichž se do sedmi dnů po předchozím očkování vakcínou obsahující pertusovou složku vyskytla encefalopatie neznámé etiologie. V takových případech se musí očkování proti pertusi přerušit a dále se očkuje jen vakcínami proti záškrtu-tetanu, hepatitidě B, poliomyelitidě a Hib.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Infanrix hexa musí být odložena u osob trpících vážným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost slabé infekce však není považována za kontraindikaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením očkování je třeba sestavit podrobnou anamnézu (zejména s ohledem na předchozí očkování a na možný výskyt nežádoucích účinků) a provést klinické vyšetření očkovaného.

Jestliže dojde v časové souvislosti s aplikací vakcíny obsahující pertusovou složku k některé z dále popsaných reakcí, je nutné řádně zvážit podání dalších dávek vakcín, které pertusovou složku obsahují:

- Teplota $\geq 40,0$ °C během 48 hodin po očkování s neprokázanou jinou souvislostí.
- Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda) během 48 hodin po očkování.
- Trvalý neutišitelný pláč trvající ≥ 3 hodiny během 48 hodin po očkování.
- Křeče s horečkou nebo bez ní během prvních 3 dnů po očkování.

Za určitých podmínek, například v případě vysokého výskytu dávivého kašle, však očekávaný přínos imunizace převáží možná rizika.

Podobně jako u jiného očkování by se měl pečlivě zvážit prospěch a riziko imunizace vakcínou Infanrix hexa nebo její odklad u kojenců nebo u dětí trpících nástupem nové ataky nebo progresí závažné neurologické poruchy.

Stejně jako u jiných injekčních vakcín musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ rozvoje anafylaktického šoku okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Nemocným s trombocytopenií a s poruchami srážlivosti krve musí být vakcína Infanrix hexa aplikována se zvýšenou opatrností, neboť po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení.

Infanrix hexa nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně.

Infanrix hexa nechrání proti infekci vyvolané jinými patogeny než jsou *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus hepatitidy B, poliovirus nebo *Haemophilus influenzae* typu b. Nicméně, lze předpokládat, že očkování ochrání i proti infekci hepatitidou D, protože se hepatitida D (vyvolaná delta agens) při absenci infekce hepatitidy B nevyskytuje.

Podobně jako u jiných vakcín, nemusí být u všech očkovaných jedinců vyvolána ochranná imunitní odpověď (viz bod 5.1).

Výskyt febrilních křečí v anamnéze dítěte, výskyt febrilních křečí nebo SIDS (syndrom náhlého úmrtí dítěte) v rodinné anamnéze není kontraindikací pro použití vakcíny Infanrix hexa. Očkované jedince, u nichž se v anamnéze febrilní křeče vyskytly, je třeba pečlivě sledovat, protože se tyto nežádoucí účinky mohou během 2 až 3 dnů po vakcinaci objevit.

Infekce HIV nepředstavuje kontraindikaci pro vakcinaci. U imunosuprimovaných pacientů nemusí být po očkování dosaženo očekávané imunitní odpovědi.

Protože se kapsulární polysacharidový antigen Hib vylučuje do moče, může být v období 1 až 2 týdnů po vakcinaci pozitivní test na průkaz kapsulárního polysacharidu Hib v moči. V tomto období je proto třeba k průkazu Hib infekce použít jiné testy.

Při současném podávání Infanrixu hexa s Prevenarem (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) by si lékař měl být vědom skutečnosti, že v klinických studiích byla febrilní reakce při této kombinaci častější než při podávání samotného Infanrixu hexa. Většinou se jednalo o reakce středně závažné (horečka 39 °C nebo méně) a přechodné (viz bod 4.8).

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými směrnicemi.

Předčasně narozeným dětem je možné na základě omezených údajů získaných od 169 předčasně narozených dětí vakcínu Infanrix hexa podat. Nicméně, byla zaznamenána nižší imunitní odpověď a úroveň klinické protekce není známa.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené \leq 28. týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

O současném podání vakcíny Infanrix hexa a kombinované vakcíny proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti, které by umožnily stanovit nějaká doporučení.

Údaje vycházející ze současného podávání Infanrixu hexa a Prevenaru (pneumokoková sacharidová konjugovaná vakcína, adsorbovaná) neprokázaly při základní vakcinaci 3 dávkami u žádného z antigenů klinicky relevantní ovlivnění protilátkové odpovědi.

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k tomu, že Infanrix hexa není určen k očkování dospělých, nejsou údaje o bezpečnosti vakcíny při aplikaci během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie:

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích získaných od více než 16 000 subjektů.

Podobně jako u DTPa vakcín a kombinovaných vakcín obsahujících DTPa byla po posilovací dávce Infanrix hexa pozorována vyšší místní reaktogenita a horečka než po základním očkování.

- Klinické studie hodnotící současné podávání s jinými vakcínami:

V klinických studiích, v kterých byl současně podán Infanrix hexa s Prevenarem jako posilovací (čtvrtá) dávka těchto vakcín, byla po podání zaznamenána horečka ≥ 38 °C u 43,4% kojenců očkovaných současně Prevenarem a Infanrixem hexa, ve srovnání s 30,5% kojenců očkovaných, samotnou hexavalentní vakcínu. Horečka vyšší než 39°C po podání byla zaznamenána u 2,6% a 1,5% kojenců, kteří dostali Infanrix hexa s nebo bez Prevenaru (viz bod 4.4). Při základním očkování byl výskyt horečky po současném podání těchto dvou vakcín nižší než ten, který byl zaznamenán při podání posilovací dávky.

- Přehledný souhrn nežádoucích účinků (klinické studie):

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Četnost nežádoucích účinků vztažená na dávku je definována následujícím způsobem:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)
Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté: ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné: ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Velmi vzácné: ($< 1/10000$)

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: neobvyklá plačtivost, podrážděnost, neklid

Časté: nervozita

Poruchy nervového systému

Méně časté: spavost

Velmi vzácné: křeče (s nebo bez horečky)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka

Velmi vzácné: dermatitida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: horečka ≥ 38 °C, lokální otok v místě vpichu (≤ 50 mm), únava, bolest, zarudnutí

Časté: horečka > 39 °C, reakce v místě vpichu, včetně indurace, lokální otok v místě vpichu (> 50 mm)*

Méně časté: difuzní otok končetiny, do které byla vakcína aplikována, občas postihující přilehlý kloub*

- Postmarketingové sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému

Lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému

Anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce (včetně kopřivky), alergické reakce (včetně pruritu).

Poruchy nervového systému

Kolaps nebo šokový stav (hypotonicko-hyporeaktivní epizoda).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Apnoe [viz bod 4.4 apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených ≤ 28 . týdnu těhotenství)]

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Angioedém

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Otok celé končetiny, do které byla vakcína aplikována*, značné otoky, zbytnění a puchýřky v místě vpichu.

* U dětí očkovanych v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt otoků ve srovnání s dětmi očkovány celobuněčnými vakcínami. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny.

- Zkušenosti získané při používání vakcín proti hepatitidě B:

V extrémně vzácných případech byly hlášeny případy výskytu obrny, neuropatie, syndromu Guillain-Barré, encefalopatie, encefalitidy a meningitidy. Příčinná souvislost s vakcinací nebyla prokázána. Velmi vzácně byla v souvislosti s podáváním vakcín proti hepatitidě B hlášena trombocytopenie.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bakteriální a virové vakcíny, kombinované, ATC kód: J07CA09.

Výsledky klinických studií pro jednotlivé složky vakcíny jsou shrnuty dále v následujících tabulkách::

Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek \geq stanovenému limitu za jeden měsíc po základním očkování Infanrix hexa

Protilátky (limity)	2 dávky		3 dávky		
	3-5 měsíců N= 530	2-3-4 měsíce N= 196	2-4-6 měsíců N= 1693	3-4-5 měsíců N= 1055	6-10-14 měsíců N= 265
	%	%	%	%	%
Anti-diphtheria (0,1 IU/ml) †	98,0	100,0	99,8	99,7	99,2
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6
Anti-PT (5 EL.U/ml)	99,5	100,0	100,0	99,8	99,6
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	99,7	100,0	100,0	100,0	100,0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,0	100,0	100,0	99,7	98,9
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	96,8	99,5	98,9	98,0	98,5*
Anti-Polio typ 1 (1/8 ředění) †	99,4	100,0	99,9	99,7	99,6
Anti-Polio typ 2 (1/8 ředění) †	96,3	97,8	99,3	98,9	95,7
Anti-Polio typ 3 (1/8 ředění) †	98,8	100,0	99,7	99,7	99,6
Anti-PRP (0,15 μ g/ml) †	91,7	96,4	96,6	96,8	97,4

N = počet subjektů

* ve skupině dětí, kterým nebyla při narození podána vakcína proti hepatitidě B, mělo 77.7% subjektů titry anti-HBs \geq 10 mIU/ml
 † hladina uznávaná jako protektivní

Množství subjektů v procentech, které měly titry protilátek stanovenému limitu za jeden měsíc po posilovací dávce Infanrix hexa

Protilátky (limity)	Posilovací dávka v 11 měsících věku po 3-5 měsících od základního očkování N=532	Posilovací dávka během druhého roku věku po 3 dávkách základního očkování N= 2009
	%	%
Anti-diphtheria (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
Anti-tetanus (0,1 IU/ml) †	100,0	99,9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100,0	99,9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99,2	99,5
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	98,9	98,4
Anti-Polio typ 1 (1/8 ředění) †	99,8	99,9
Anti-Polio typ 2 (1/8 ředění) †	99,4	99,9
Anti-Polio typ 3 (1/8 ředění) †	99,2	99,9
Anti-PRP (0,15 µg/ml) †	99,6	99,7

N = počet subjektů

† hladina uznávaná jako protektivní

Protože je po podání vakcíny Infanrix hexa imunitní odpověď na pertusový antigen ekvivalentní vakcíně Infanrix, považuje se účinnost ochrany těchto dvou vakcín za ekvivalentní.

Klinická protekce pertusové složky vakcíny Infanrix proti typické pertusi definované podle WHO (tj. \geq 21 dní paroxysmálního kašle) byla doložena:

- v Německu v prospektivní zaslepené studii provedené s jedinci, kteří byli v domácnosti v kontaktu s pertusí (vakcinační schéma 3., 4. a 5. měsíc). Na základě údajů získaných od osob, které byly v domácnosti v kontaktu s typickou pertusí, byla protektivní účinnost očkování 88,7 %.
- v Itálii, kde probíhala studie účinnosti sponzorovaná NIH (vakcinační schéma 2., 4. a 6. měsíc). Účinnost vakcíny byla 84 %. V dalším sledování stejné skupiny dětí byla protektivní účinnost potvrzena až do 60 měsíců po ukončení základního očkování, aniž by byla podána posilovací dávka.

Výsledky dlouhodobého sledování ve Švédsku ukazují, že pokud jsou acelulární vakcíny proti pertusi podávány podle základního vakcinačního schématu ve 3. a 5. měsíci s posilovací dávkou přibližně ve 12. měsíci, jsou u dětí účinné. Nicméně, údaje naznačují, že po tomto vakcinačním schématu 3-5-12 měsíců může být ochrana proti pertusi ve věku 7-8 let neúplná. To nasvědčuje tomu, že druhá posilovací dávka vakcíny proti pertusi u dětí ve věku 5-7 let, které byly dříve očkovány podle tohoto konkrétního schématu, je oprávněná.

Bylo zjištěno, že ochranné hladiny protilátek proti hepatitidě B přetrvávají minimálně 3,5 roku u více než 90% dětí očkovaných čtyřmi dávkami vakcíny Infanrix Hexa. Hladiny protilátek se nelišily od hladin protilátek u paralelně sledované skupiny dětí, které byly očkovány 4 dávkami monovalentní vakcíny proti hepatitidě B.

Účinnost Hib složky přípravku Infanrix hexa byla ověřena rozsáhlými postmarketingovými studiemi prováděnými v Německu. V nich byla při sledování více než sedm let po základním očkování účinnost Hib složky dvou hexavalentních vakcín, z nichž jedna byla Infanrix hexa, 89,6 % po úplném základním očkování a 100% po úplném základním očkování podání posilovací dávky (bez ohledu na vakcínu proti Hib použitou pro základní očkování).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, specifické toxicity, toxicity po opakovaném podávání a kompatibility složek neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek Hib:

Bezvodá laktóza

Suspenze DTPa-HBV-IPV:

Chlorid sodný (NaCl),

Kultivační médium M 199 obsahující hlavně aminokyseliny, minerální soli, vitamíny

Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Protože chybějí studie kompatibility, nesmí být tento přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: doporučuje se použít vakcínu ihned. Bylo však prokázáno, že vakcína je stabilní při 21 °C ještě 8 hodin po rekonstituci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v lahvičce (sklo typu I) s butylpryžovou zátkou.

0,5 ml suspenze v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (butylpryž).

Velikost balení: 1 a 50 dávek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

V lahvičce obsahující DTPa-HBV-IPV suspenzi se při uchovávání může vytvořit bílý sediment a čirý supernatant. To však není známkou znehodnocení vakcíny.

DTPa-HBV-IPV suspenze musí být před použitím opticky zkontrolována na přítomnost makroskopicky patrných cizorodých částic a na netypické změny vzhledu.

Při jakékoliv vizuálně zjištěné odchylce musí být vakcína vyřazena.

Vakcína se připravuje k použití tak, že se přidá celý obsah lahvičky obsahující DTPa-HBV-IPV suspenzi injekční stříkačkou do lahvičky s Hib složkou v prášku. Po přidání DTPa-HBV-IPV suspenze k Hib složce v prášku se musí směs dobře protřepat, aby se prášek Hib úplně rozpustil.

Rekonstituovaná vakcína je o něco více zakalená než kapalná složka vakcíny před rekonstitucí. Jde o normální jev, který nikterak neomezuje použitelnost vakcíny. Pokud by byly pozorovány jiné odchylky ve vzhledu vakcíny, je nutné ji vyřadit.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/152/019
EU/1/00/152/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. října 2000
Datum posledního prodloužení: 23. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropská agentura pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>