

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:
vaccinum encephalitis japonicae inactivatum (virus japonské encefalidity kmen SA₁₄₋₁₄₋₂
(inaktivovaný)^{1,2}) 6 AU³
odpovídá síle ≤ 460 ng ED50

¹ Produkovaný v buňkách Vero.

² Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (přibližně 0,25 miligramu Al³⁺).

³ Jednotek antigenu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol draslíku v jedné dávce a méně než 1 mmol sodíku v jedné dávce.

Fyziologický roztok pufovaný fosfátem 0,0067 M (ve formě PO₄) má následující složení:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

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 IXIARO je určen k aktivní imunizaci proti japonské encefalitidě u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 2 měsíců.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (ve věku 18–65 let)

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího konvenčního schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Zrychlené schéma

Osoby ve věku 18–65 let mohou být vakcinovány pomocí následujícího zrychleného schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 7 dní po první dávce.

U obou schémat je nutné dokončit primární imunizaci nejméně jeden týden před potenciální expozicí viru japonské encefalitidy (JEV) (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby osoby, kterým byla podána první dávka vakcíny IXIARO, dokončily primární 2dávkový 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 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).

Dle údajů k dlouhodobé séroprotekcí po první posilovací (booster) dávce podané 12–24 měsíců po primární imunizaci je třeba druhou posilovací dávku podat 10 let po první posilovací dávce před potenciální expozicí JEV.

Starší osoby (ve věku ≥ 65 let)

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího konvenčního schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Primární imunizaci je nutné dokončit nejméně jeden týden před potenciální expozicí viru japonské encefalitidy (JEV) (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby osoby, kterým byla podána první dávka vakcíny IXIARO, dokončily primární 2dávkový 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

Stejně jako u mnoha jiných vakcín je imunitní odpověď na vakcínu IXIARO u starších osob nižší než u mladších dospělých. Doba trvání ochrany je u starších osob nejistá, proto je před každou další expozicí viru JE třeba zvážit posilovací dávku (tj. třetí dávku). Dlouhodobá séroprotekcí po posilovací dávce je neznámá.

Pediatrická populace

Děti a dospívající ve věku od 3 do < 18 let

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.

Děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,25ml dávek podaných podle tohoto schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Pokyny k přípravě 0,25ml dávky pro děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let viz bod 6.6.

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

Posilovací (booster) dávka (děti a dospívající)

Posilovací dávka (třetí dávka) by se měla podat během druhého roku (tzn. 12–24 měsíců) po primární imunizaci, před potenciální novou expozicí JEV.

Děti a dospívající vystavení trvalému riziku nákazy japonskou encefalitidou (pobývajících v endemických oblastech) by měli dostávat posilovací dávku za 12 měsíců po primární imunizaci (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku od 3 do < 18 let by měli dostat jednu posilovací dávku 0,5 ml. Děti od 14 měsíců do < 3 let by měly dostat jednu posilovací dávku 0,25 ml. Pokyny k přípravě 0,25ml dávky pro děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let viz bod 6.6.

U dětí nejsou k dispozici žádné údaje o dlouhodobé séroprotekcí více než dva roky po posilovací dávce podané 1 rok po primární imunizaci.

Děti ve věku do 2 měsíců

Bezpečnost a účinnost vakcíny IXIARO u dětí mladších než 2 měsíce nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Vakcína má být podána intramuskulární injekcí do deltového svalu. U kojenců lze vakcínu podat anterolaterálně do stehna. Vakcína IXIARO nikdy nesmí být podána intravaskulárně. Pokud se vakcína IXIARO podává současně s jinými injekčně aplikovanými vakcínami, je třeba každou vakcínu podat pomocí samostatné stříkačky do opačné části těla.

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 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na rezidua protamin-sulfátu, formaldehydu, bovinního sérového albuminu, DNA hostitelských buněk, disiřičitanu sodného a bílkoviny hostitelských buněk.

Jedincům, kteří vykazují hypersenzitivní reakce po první dávce vakcíny, nesmí 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, hemofilií nebo jinými poruchami krvácivosti (viz bod 4.2).

U dospělých při použití konvenčního schématu činila míra sérokonverze pozorovaná 10 dní po prvním i.m. očkování 29,4 % a jeden týden po druhém i.m. očkování 97,3 %. Po imunizaci pomocí zrychleného schématu činila míra sérokonverze pozorovaná 7 dní po druhém i.m. očkování 99 %. 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

Souběžné podání vakcíny IXIARO s jinými vakcínami:

V klinických studiích bylo hodnoceno souběžné podání vakcíny IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti hepatitidě A a s inaktivovanou vakcínou proti vzteklině za použití dvou různých schémat. Mezi imunitní odpovědi na vakcínu proti viru japonské encefalitidy (JEV), vakcínu proti hepatitidě A (HAV) a vakcínu proti viru vztekliny nebyly pozorovány žádné interference (viz bod 5.1).

Bezpečnostní profil vakcíny IXIARO a ostatních hodnocených vakcín nebyl souběžným podáním ovlivněn.

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

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u dětí a dospívajících.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití vakcíny IXIARO u těhotných 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.

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. Vzhledem k chybějícím údajům a z preventivních důvodů se však použití vakcíny IXIARO během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Studie u potkanů neodhalily vliv vakcíny na reprodukci samic, hmotnost plodů a přežití a vývoj mláďat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína IXIARO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost vakcíny IXIARO byla hodnocena v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 5 021 zdravých dospělých (z neendemických zemí) a 1 559 dětí a dospívajících (většinou z endemických zemí).

Výskyt systémových nežádoucích účinků byl pozorován přibližně u 40 % očkovaných, výskyt reakcí v místě injekce přibližně u 54 % 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 u dospělých.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dospělých patřily bolest hlavy (20 % pacientů), myalgie (13 % bolest v místě aplikace (33 %), citlivost v místě aplikace (33 %) a únava (12,9 %).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí a dospívajících zahrnovaly pyrexii, průjem, onemocnění podobné chřipce, podrážděnost, bolest v místě aplikace, citlivost v místě aplikace a zarudnutí v místě aplikace (viz tabulka 1).

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 $< 1/1\ 000$

Populace dospělých a starších dospělých (≥ 65 let)

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: lymfadenopatie

Vzácné: trombocytopenie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: migréna, závratě

Vzácné: parestezie, neuritida, dysgeuzie, synkopa*

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: závrať

Poruchy oka

Vzácné: edém očních víček

Srdeční poruchy

Vzácné: palpitace, tachykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné: dušnost

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Méně časté: zvracení, průjem, bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: vyrážka, pruritus, hyperhidróza

Vzácné: kopřivka, erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi časté: myalgie

Méně časté: muskuloskeletální ztuhlost, artralgie

Vzácné: bolest končetin,

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: bolest v místě aplikace, citlivost v místě aplikace, únava

Časté: chřipkovité příznaky, pyrexie, jiné reakce v místě aplikace, například zarudnutí, zatvrdnutí, otok, svědění

Méně časté: zimnice, malátnost, astenie

Vzácné: periferní otok

Vyšetření

Méně časté: zvýšené hladiny jaterních enzymů

*hlášeno z postmarketingového sledování

Pediatrická populace (ve věku od 2 měsíců do 18 let)

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků pozorovaných u dětí, kterým byla podána dávka 0,25 ml (ve věku od 2 měsíců do <3 let) a u dětí a dospívajících, kterým byla podána dávka 0,5 ml (ve věku od 3 do <18 let)

Třída orgánového systému Preferovaný termín	Četnost nežádoucích účinků (%) podle dávky/věku	
	0,25 ml N = 783 od 2 měsíců do 3 let	0,5 ml N = 628 od 3 do 18 let
Poruchy krve a lymfatického systému		
Lymfadenopatie	0,1	0,0
Poruchy metabolismu a výživy		
Snížená chuť k jídlu	8,2	1,9
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	2,9	6,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Kašel	0,5	0,3
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	11,9	1,4
Zvracení	7,3	1,9
Nauzea	3,9	1,9
Bolest břicha	0,1	0,0
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka	6,3	1,4
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Myalgie	3,0	7,1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Pyrexie	28,5	10,4
Onemocnění podobné chřipce	10,9	2,9
Dráždivost	10,9	1,9
Únava	3,5	3,5
Zarudnutí v místě aplikace	10,0	4,1
Bolest v místě aplikace	6,1	14,1
Citlivost v místě aplikace	4,2	14,7
Otok v místě aplikace	3,6	2,2
Zatvrdnutí v místě aplikace	1,2	1,9
Svědění v místě aplikace	0,6	1,6
Vyšetření		
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	0,5	0,2

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné symptomy související s předávkováním.

Pediatrická populace:

Nebyl hlášen žádný případ předávkování u pediatrické populace. Neúmyslné podání dávky 0,5 ml vakcíny IXIARO dětem ve věku od 1 do <3 let nepředstavuje žádné bezpečnostní riziko (viz bod 5.1.).

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 encefalitidy, 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 titr protilátek alespoň 1:10, byly po provokační expozici smrtelnou dávkou viru japonské encefalitidy před onemocněním chráněny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nebyly provedeny žádné prospektivní studie účinnosti. Imunogenicita přípravku IXIARO byla zkoumána u přibližně 3 119 zdravých dospělých subjektů zařazených do sedmi randomizovaných kontrolovaných klinických studií a pěti nekontrolovaných studiích fáze 3 a u přibližně 550 zdravých dětí zařazených do dvou randomizovaných kontrolovaných a dvou nekontrolovaných klinických studií fáze 3.

Pivovní studie imunogenicity (dospělí)

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 (titr protilátek anti-JEV $\geq 1:10$) a geometrické střední hodnoty titrů (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 2).

Tabulka 2: Míra sérokonverze a geometrické střední hodnoty titrů 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 ≥ 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 signifikantně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku ≥ 50 let. Geometrické střední hodnoty titrů byly 28. den signifikantně 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 signifikantní rozdíl. Ve skupině, které byla podávána vakcína IXIARO, nebyl pozorován žádný signifikantní vliv věku na geometrickou střední hodnotu titru. Míra sérokonverze 28. den a 56. den se u subjektů ve věku < 50 let signifikantně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku ≥ 50 let ani v jedné léčebné skupině.

Přetrvávání protilátek (dospělí)

Přetrvávání protilátek bylo hodnoceno v nekontrolované následné klinické studii fáze 3, kam byli zařazeni ti, kteří dokončili dvě pivotní studie a kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny IXIARO. Dlouhodobá imunogenicita 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 $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT ve 2., 6., 12., 24. a 36. měsíci jsou pro populaci ITT shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: 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)	[78,3, 89,7]	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 PRNT₅₀≥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 PRNT₅₀ ≥1:10. Hodnota GMT u těchto subjektů byla ve 24. měsíci 16,2 (95% interval spolehlivosti: 13,8, 19,0).

Posilovací imunizace (dospělí)

V nekontrolované otevřené studii fáze 3 byla podána jedna 6 µg (0,5 ml) 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 PRNT₅₀≥1:10 a GMT v průběhu sledovaného období jsou shrnuty níže v tabulce 4:

Tabulka 4: Procenta subjektů s PRNT₅₀≥1:10 a GMT před podáním posilovací dávky a v 1., 6. a 12. měsíci po podání jedné 6 µg (0,5 ml) posilovací dávky, která byla subjektům podána 15 měsíců po doporučené primární imunizaci přípravkem IXIARO (populace ITT)

	Procenta subjektů s PRNT ₅₀ ≥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 (n=198)	100,0 %	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6. měsíc (n=197)	98,5 %	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12. měsíc (n=194)	98,5 %	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Přetrvávání protilátek po posilovací imunizaci (dospělí)

V nekontrolovaném otevřeném prodloužení studie posilovací dávky popsané výše bylo 67 subjektů sledováno s cílem stanovit titer neutralizačních protilátek proti JEV přibližně 6 let po podání posilovací dávky. 96 % subjektů (64/47) mělo pořád ochranné hladiny protilátek (PRNT₅₀ ≥ 1:10), s GMT na úrovni 148 (95% interval spolehlivosti: 107; 207). Matematickým modelováním byl proveden odhad průměrného trvání ochrany. Na základě tohoto modelu odhadujeme celkové trvání ochrany v délce 14 let, přičemž 75 % vakcinovaných osob bude mít ochranné hladiny protilátek (PRNT₅₀ ≥ 1:10) po dobu 10 let. Druhou posilovací dávku je tudíž vhodné podat 10 let po první posilovací dávce podané 1 rok po primární imunizaci před potenciální expozicí JEV.

Schéma zrychlené imunizace (dospělí)

Imunogenicitu vakcíny IXIARO podané pomocí schématu zrychlené imunizace byla hodnocena v randomizované studii fáze 3 zaslepené pro hodnotitele. Celkem 217 subjektům ve věku 18–65 let byla podána vakcína IXIARO souběžně s inaktivovanou vakcínou proti vzteklině (Rabipur) za použití zrychleného schématu v den 0 a den 7 a 56 subjektům byla podána vakcína IXIARO samotná pomocí konvenčního schématu v den 0 a den 28. Podíl subjektů, u nichž došlo k sérokonverzi do 7 a do 28 dnů po poslední imunizaci, byl u obou schémat podobný. Hodnoty míry sérokonverze a titry protilátek zůstaly u obou schémat rovněž srovnatelně vysoké po dobu až 12 měsíců od první imunizace (tabulka 5).

Zrychlené schéma bylo testováno při souběžném podání vakcíny IXIARO a Rabipur, může však být použito i k podání vakcíny IXIARO samotné, protože nebyly pozorovány žádné interference mezi imunitní odpovědí na obě vakcíny (viz bod 4.5).

Tabulka 5: Míra sérokonverze a hodnoty GMT pro neutralizační protilátky proti JEV v den 0, 14, 21, 35, 56 a 365 po imunizaci vakcínou IXIARO a inaktivovanou vakcínou proti vzteklině pomocí zrychleného schématu a vakcíny IXIARO samotné pomocí konvenčního schématu (populace podle protokolu)

	Míra sérokonverze (podíl subjektů s PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (plak-redukční neutralizační test)	
	Zrychlené schéma % (n/N)	Konvenční schéma % (n/N)	Zrychlené schéma (N)	Konvenční schéma (N)
Vakcinační schéma;	IXIARO, den 0, 7 Rabipur, den 0,3,7	IXIARO, den 0, 28 -	IXIARO, den 0, 7 Rabipur, den 0,3,7	IXIARO, den 0, 28 -
Den 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Den 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Den 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Den 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Den 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Den 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = neuplatňuje se

Nekompletní primární imunizace (dospělí)

Imunogenicitu posilovacích dávek byla též hodnocena ve studii hodnotící přetrvávání imunity po různých primárních imunizačních režimech (2x6 µg: N=116, 1x12 µg: N=116 nebo 1x6 µg: N=117). Jedna 6µg (0,5 ml) posilovací dávka byla podána v 11. nebo 23. měsíci po první dávce subjektům, u nichž byla zjištěna séronegativita (s titry PRNT₅₀ < 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 6.

Tabulka 6: SCR a GMT ve čtvrtém týdnu po jedné 6µg posilovací dávce podané subjektům s PRNT₅₀ <1:10 (PRNT₅₀<1:10 znamená, že subjekt není dále již chráněn sérovými protilátkami) 11 měsíců nebo 23 měsíců po doporučené primární imunizaci (2x6 µg) nebo nekompletní (1x6 µg) 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, 4384,4]
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 (dospělí)

Souběžné podání vakcíny IXIARO s inaktivovanou vakcínou HAVRIX 1440 proti viru hepatitidy A (HAV)
 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, v tomto pořadí. 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 7).

Tabulka 7: 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]

Souběžné podání vakcíny IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti vzteklině (Rabipur):

Ve studii fáze 3 zaslepené pro hodnotitele bylo hodnoceno souběžné podání vakcín IXIARO a Rabipur u dospělých ve věku 18 až 65 let v porovnání se samostatným podáním příslušných vakcín pomocí konvenčního schématu. Z hlediska geometrické střední hodnoty titru (GMT) a míry sérokonverze pro neutralizační protilátky proti JEV nebyly pozorovány žádné interference (tabulka 8). Zároveň nebyly pozorovány žádné interference s imunitní odpovědí na vakcínu Rabipur.

Tabulka 8: Míra sérokonverze (podíl subjektů s PRNT₅₀ ≥ 1:10) a hodnoty GMT (plak-redukční neutralizační test) pro neutralizační protilátky proti JEV po podání vakcín IXIARO a Rabipur pomocí konvenčního schématu, populace podle protokolu

Míra sérokonverze a geometrická střední hodnota titru neutralizačních protilátek proti JEV v den 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95% CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Vakcinační schéma: IXIARO: den 0/28, Rabipur: den 0/7/28.

Imunogenicita u starších osob (≥ 65 let)

Imunogenicita vakcíny IXIARO byla hodnocena v otevřené nekontrolované studii u 200 zdravých starších osob ve věku 65 až 83 let včetně subjektů se stabilním základním onemocněním, například hypercholesterolémií, hypertenzí, kardiovaskulárními onemocněními nebo non-inzulín dependentním diabetem mellitem. Neutralizační protilátky proti JEV byly stanoveny 42 dnů po druhé dávce primárního cyklu imunizace (den 70). Starší osoby mají v porovnání s mladšími dospělými nebo dětmi na vakcinaci slabší imunitní odpověď z hlediska míry sérokonverze (procentuálního podílu subjektů s titrem PRNT₅₀ ≥ 1:10) i geometrické střední hodnoty titru (tabulka 9).

Table 9: Míra sérokonverze a geometrická střední hodnota titru neutralizačních protilátek proti JEV v den 70 v populaci Intent-To-Treat pro celou hodnocenou populaci a se stratifikací podle věku

Míra sérokonverze a geometrická střední hodnota titru pro neutralizační protilátky proti JEV v den 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Celková hodnocená populace	128/197	65 %	37	29,2, 47,8
Věková skupina 65 – < 75 let	113/173	65,3 %	37,2	28,6, 48,3
Věková skupina ≥ 75 let	15/23	65,2 %	42,2	19,2, 92,7

Pediatrická populace

Ve studii fáze 2 se zdravými indickými batolaty ve věku od ≥1 roku do <3 let bylo očkováno 24 dětí dávkou 0,25 ml vakcíny IXIARO (schválená dávka pro tuto věkovou skupinu) a 24 dětí obdrželo dávku pro dospělé 0,5 ml. Údaje jsou omezené, v této věkové skupině však nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostním profilu dávky 0,25 ml a 0,5 ml.

Imunogenicita a bezpečnost vakcíny IXIARO u dětí a dospívajících ze zemí, kde je JEV endemický

Bezpečnost a imunogenicita vakcíny IXIARO byly hodnoceny v randomizované kontrolované otevřené klinické studii na Filipínách, kde je JEV endemický. Bezpečnostní profil vakcíny IXIARO byl srovnáván s kontrolními vakcínami Havrix (vakcína proti hepatitidě A, pediatrické složení 720 EL.U./0,5 ml) a Prevenar (7valentní pneumokoková konjugovaná vakcína [konjugovaná s difterickým proteinem CRM197]).

Hodnocení imunogenicity bylo provedeno na podmožině studované populace a zahrnovalo stanovení míry sérokonverze (SCR), definované jako titr neutralizačních protilátek anti-JEV ≥ 1:10, podíl osob, u kterých došlo k nejméně čtyřnásobnému nárůstu titrů protilátek a geometrickou střední hodnotu titru (GMT) 56. den a 7. měsíc při stratifikaci podle dávky a věkové skupiny. Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou IXIARO jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 10: Míry sérokonverze a podíly osob, u kterých došlo k nejméně 4násobnému nárůstu titrů neutralizačních protilátek anti-JEV a geometrické střední hodnoty titrů (GMT) při výchozím stavu, v 56. dni a v 7. měsíci, stratifikace podle věkové skupiny, populace Intent-To-Treat

Dávka vakcíny	0,25 ml			0,5 ml	
Věková skupina	2 měsíce – <6 měsíců	6 měsíců – <12 měsíců	1 rok – < 3 roky	3 roky - < 12 let	12 let - < 18 let
Míry sérokonverze v % (n/N)					
Před očkováním	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
56. den	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
7. měsíc	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Podíl osob, u kterých došlo k ≥ 4 násobnému nárůstu titrů protilátek anti-JEV v % (n/N)					
56. den	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. měsíc	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrické střední hodnoty titrů (N)					
Před očkováním	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5.52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. den	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7. měsíc	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Negativním titrům před očkováním byla přisouzena hodnota 5.

Bezpečnost a snášenlivost byly vyhodnoceny u celé studované populace. Rodiče nebo subjekty po každém očkování po dobu 7 dní zaznamenávali nežádoucí účinky do deníkové karty. Rodiče nebo subjekty byli dotazováni na jakékoli neuvedené nežádoucí účinky v den druhého očkování a při osobních návštěvách s lékařským vyšetřením za 28 dní (56. den) a 6 měsíců (7. měsíc) po druhé dávce. Bezpečnostní profil vakcíny IXIARO byl srovnatelný s bezpečnostním profilem vakcín Havrix nebo Prevenar.

Přetrvávání protilátek a posilovací dávka u dětí a dospívajících z endemické země pro JEV

Přetrvávání neutralizujících protilátek po primární imunizaci a bezpečnost a imunogenicita posilovací dávky vakcíny IXIARO 12 měsíců po primární imunizaci byly hodnoceny v randomizované kontrolované otevřené klinické studii provedené na Filipínách, kde je JEV endemický (300 dětí, průměrný věk 5,3 roku, interval 1,2–17,3 let). 150 dětí bylo sledováno po dobu tří let bez posilovací dávky, dalších 150 dětí dostalo posilovací dávku po 1 roku (0,25 ml u dětí ve věku < 3 roky v době podání posilovací dávky, 0,5 ml u dětí ve věku 3 roky a více). Tyto děti byly následně sledovány další dva roky. Míra séroprotektce (SPR) definována jako titr neutralizačních protilátek $\geq 1:10$ a geometrické střední hodnoty (GMT) titrů jsou uvedeny v tabulce 11. Posilovací dávka vedla k významnému zvýšení GMT a míra séroprotektce zůstala na úrovni 100 % dva roky po podání posilovací dávky.

Tabulka 11: Míry séroprotektce a geometrické střední hodnoty titrů s posilovací dávkou vakcíny IXIARO ve 12., 13., 24. a 36. měsíci a bez ní v populaci ITT

	Bez posilovací dávky N = 150	Posilovací dávka 12 měsíců po primární imunizaci N = 149	
Časový bod po primární imunizaci		Posilovací dávka 0,25 ml N = 81	Posilovací dávka 0,5 ml N = 67
Míra séroprotektce % (n/N)			
12. měsíc	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13. měsíc	-	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24. měsíc	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36. měsíc	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Geometrická střední hodnota titru			
12. měsíc	46	67	40
13. měsíc	-	2911	1366
24. měsíc	50	572	302
36. měsíc	59	427	280

- = není k dispozici

Imunogenicit a bezpečnost u dětí a dospívajících z neendemických zemí

Bezpečnost a imunogenicit vakcíny IXIARO byly hodnoceny v nekontrolované otevřené klinické studii, prováděné ve Spojených státech, Evropě a Austrálii u zdravých mužů a žen plánujících cestu do zemí, kde je JEV endemický. Děti a dospívající ve věku od ≥ 3 do < 18 let obdrželi dvě dávky vakcíny po 0,5 ml a děti ve věku od ≥ 2 měsíců do < 3 let obdržely dvě dávky vakcíny po 0,25 ml v den 0 a den 28 ve formě intramuskulární injekce. Údaje o imunogenicitě byly hodnoceny u 64 subjektů. Hodnoty SCR a GMT jsou uvedeny v Tabulce 12.

Tabulka 12: Míry sérokonverze a geometrické střední hodnoty titrů neutralizačních protilátek anti-JEV podle dávky vakcíny a věkové skupiny. Populace Intent-To-Treat.

	Dávka vakcíny IXIARO	Časový bod	SCR n / N	GMT	95% CI
Věková skupina od ≥ 2 měsíců do < 3 let	0,25 ml	56. den	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. měsíc	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Věková skupina od ≥ 3 do < 18 let	0,5 ml	56. den	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7. měsíc	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Přetrvávání protilátek u dětí a dospívajících z neendemických zemí

Přetrvávání protilátek bylo hodnoceno po dobu tří let od primární vakcinace přípravkem IXIARO v nekontrolované otevřené sledovací klinické studii prováděné v USA, Evropě a Austrálii. Údaje o dlouhodobé imunogenicitě byly hodnoceny u 23 dětí, průměrný věk 14,3 let, interval 3–18 let). SPR a GMT jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Míry séroprotektce a geometrická střední hodnota titru neutralizujících protilátek proti JEV dle dávky vakcíny a věkové skupiny. Populace ITT

	Míra seroprotektce (Poměr subjektů s PRNT ₅₀ ≥ 1:10) % (n/N)		Geometrická střední hodnota titru (plak-redukční neutralizační test) GMT [95% interval spolehlivosti]	
	Po primární imunizaci dávkou 0,25 ml	Po primární imunizaci dávkou 0,5 ml	Po primární imunizaci dávkou 0,25 ml	Po primární imunizaci dávkou 0,5 ml
12. měsíc	0 % (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
24. měsíc	100 % (1/1)	90,9% (20/22)	193 [-]	75 [46; 124]
36. měsíc	100 % (1/1)	88,9% (16/18)	136 [-]	61 [35; 106]

- = 95% interval spolehlivosti nebylo možné stanovit (údaje od jednoho subjektu)

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, hmotnost 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 sodného,
voda na injekci.

Pomocné látky viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 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 a pro zacházení s ním

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému podání a nesmí být používána pro více než 1 osobu. Předplněnou injekční stříkačku je možné ihned použít. Neobsahuje-li balení jehlu, použijte sterilní jehlu.

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

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

Stříkačku je třeba před podáním dobře protřepat, až se vytvoří bílá neprůhledná homogenní suspenze. Jsou-li v přípravku po protřepání přítomny částičky nebo jeví-li změnu barvy anebo se zdá, že je poškozena injekční stříkačka, přípravek nepodávejte.

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

Informace o podání dávky 0,5 ml vakcíny IXIARO osobám ve věku od 3 let

Při podávání plné dávky 0,5 ml dodržujte následující postup:

1. Protřepejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.
2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasadíte jehlu.

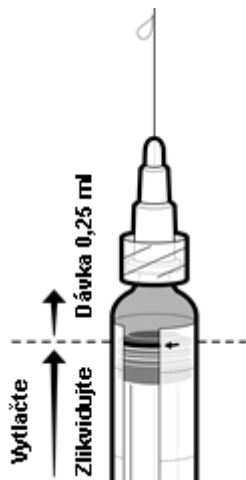
Informace o přípravě dávky 0,25 ml vakcíny IXIARO pro použití u dětí ve věku do 3 let

Při podávání dávky 0,25 ml dětem ve věku od 2 měsíců do < 3 let dodržujte následující postup:

1. Protřepejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.
2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasadíte jehlu.
4. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze.
5. Zlikvidujte přebytečný objem vakcíny vytlačením pístu směrem nahoru až po okraj červené čáry na válci stříkačky, který je označen červenou šipkou (viz Obrázek 1)*.
6. Před injekčním podáním zbývajícího objemu nasadíte na injekční stříkačku novou sterilní jehlu.

* Jestliže vytlačíte píst za červenou čáru, není jisté, že bude podána dávka 0,25 ml a musíte použít novou stříkačku.

Obrázek 1:
Příprava k
podání dávky
0,25 ml



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Valneva Austria GmbH
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

Datum první registrace: 31. března 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 28. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.