

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arepanrix, suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.
Pandemická vakcína proti chřipce (H1N1)v (štěpený virion, inaktivovaná, obsahující adjuvans)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po smísení obsahuje 1 dávka (0,5 ml):

Štěpený virus chřipky, inaktivovaný, obsahující antigen* ekvivalentní:

A/California/7/2009 (H1N1)v- varianta kmene (X-179A) 3,75 mikrogramu**

* připraveno ve vejcích

** haemagglutininum

Tato vakcína splňuje doporučení SZO a rozhodnutí EU pro pandemii.

Adjuvans AS03 obsahující skvalen (10,69 miligramu), DL- α -tokoferol (11,86 miligramu) a polysorbát 80 (4,86 miligramu).

Smísením suspenze s emulzí vznikne v lahvičce vícedávková vakcína. Množství dávek v lahvičce naleznete v bodu 6.5.

Pomocné látky: vakcína obsahuje 5 mikrogramů thiomersalu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a emulze pro přípravu injekční emulze.

Suspenze je průhledná až bílá opalescentní suspenze, může obsahovat mírný sediment.

Emulze je bělavá homogenní tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky během oficiálně vyhlášené pandemické situace (viz body 4.2 a 5.1).

Pandemická vakcína proti chřipce se má používat v souladu s oficiálními směrnicemi.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování je založeno na dostupných údajích:

- Z probíhajících klinických studií u zdravých subjektů, kteří byli očkováni jednou dávkou vakcíny Arepanrix (H1N1)
- z klinických studií u zdravých subjektů (včetně seniorů), kteří byli očkováni dvěma dávkami verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozený z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1)

a rovněž z:

- probíhajících klinických studií u zdravých subjektů očkováných jednou nebo dvěma dávkami vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu
- a z klinických studií u zdravých subjektů očkováných dvěma dávkami vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu

V některých věkových skupinách jsou údaje z klinických hodnocení s vakcínou Arepanrix obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1 nebo z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu omezené (dospělí ve věku 60 – 79 let a děti ve věku 10 až 17 let), velmi omezené jsou údaje z klinických hodnocení (dospělí ve věku 80 let a starší, děti ve věku 6 měsíců až 9 let), nebo nejsou dostupné žádné údaje (děti mladší než 6 měsíců), jak podrobně uvedeno v bodech 4.4, 4.8 a 5.1.,

Dospělí ve věku 18-60 let:

Jedna dávka o objemu 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou Arepanrix (H1N1) v klinických studiích ukazují, že podání jedné dávky by mohlo být dostačující.

V případě očkování dvěma dávkami by měl být časový interval mezi první a druhou dávkou alespoň tři týdny.

Senioři (> 60 let)

Jedna dávka o objemu 0,5 ml ve zvolený den.

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v klinických studiích ukazují, že podání jedné dávky by mohlo být dostačující.

V případě očkování dvěma dávkami by měl být časový interval mezi první a druhou dávkou alespoň tři týdny.

Děti a dospívající ve věku 10 – 17 let

Údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v klinických studiích ukazují, že dávkování by mělo být v souladu s doporučeným dávkováním pro dospělé.

Děti ve věku od 6 měsíců až 9 let

Jedna dávka o objemu 0,25 ml ve zvolený den.

Předběžné údaje o imunogenitě získané tři týdny po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u omezeného počtu dětí ve věku 6-35 měsíců ukazují, že podání druhé dávky 0,25 ml v intervalu tří týdnů dále zvyšuje imunitní odpověď.

Na základě informací uvedených v bodech 4.4, 4.8 a 5.1 by mělo být zváženo podání druhé dávky vakcíny.

Děti ve věku do 6 měsíců

Očkování se v této věkové skupině nedoporučuje.

Jedincům očkováným první dávkou vakcíny Arepanrix se doporučuje, že by měli dokončit očkovací schéma s vakcínou Arepanrix (viz bod 4.4)

Způsob podání

Očkování se má provádět formou intramuskulární injekce přednostně do deltového svalu nebo do anterolaterální strany stehna (v závislosti na svalové hmotě).

4.3 Kontraindikace

Anafylaktická (t.j. život ohrožující) reakce v anamnéze na kteroukoli látku nebo na stopové zbytky látek obsažených ve vakcíně (vaječná a kuřecí bílkovina, ovalbumin, formaldehyd a deoxycholát sodný). Pokud je očkování nezbytné, musí být v případě potřeby k okamžité dispozici zařízení pro resuscitaci.

Viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je zapotřebí při aplikaci vakcíny osobám se známou hypersenzitivitou (jinou než je anafylaktická reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, na thiomersal a na residua (na vaječnou a kuřecí bílkovinu, ovalbumin, formaldehyd a deoxycholát sodný).

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci této vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.

Pokud to pandemická situace dovoluje, mělo by být očkování osob, trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí, odloženo.

Arepanrix nelze za žádných okolností aplikovat intravaskulárně.

Pro subkutánní podání vakcíny Arepanrix nejsou žádné dostupné údaje. Proto je třeba, aby zdravotničtí pracovníci zvážili přínos a možná rizika podání vakcíny osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, které mohou být kontraindikací intramuskulárního podání, pokud možný přínos očkování nepřeváží riziko krvácení.

Nejsou k dispozici údaje o podání vakcín obsahujících adjuvans AS03 před nebo po podání jiných typů vakcín proti chřipce určených k prepandemické nebo pandemické vakcinaci.

U pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být protilátková odpověď nedostatečná.

Protektivní imunitní odpovědi nemusí být dosaženo u všech očkovanych osob (viz bod 5.1).

Nejsou dostupné údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti a imunogenity vakcíny Arepanrix nebo vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí mladších než 6 měsíců. Údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dětí ve věku od 10 do 17 let jsou omezené, údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dětí ve věku od 6 do 35 měsíců jsou velmi omezené a údaje ze studií s verzí vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí od 3 do 9 let jsou rovněž omezené.

Velmi omezené údaje s očkováním vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí ve věku 6 až 35 měsíců (N=51) očkovanych dvěma dávkami 0,25 ml (polovina dávky pro dospělé) v intervalu 3 týdny mezi dávkami ukazují zvýšený výskyt místních reakcí a celkových příznaků (viz bod 4.8). Zvláště pokud jde o možné zvýšení četnosti výskytu horečky (teplota měřená v podpaží $\geq 38^{\circ}\text{C}$) po podání druhé dávky. Proto se po každém očkování doporučuje sledování teploty a její snižování (pomocí antipyretik dle klinické potřeby) u malých dětí (tj. až do věku 6 let).

Jsou dostupné omezené údaje z klinických studií s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dospělých starších 60 let a velmi omezené údaje u dospělých starších 80-ti let.

Údaje o bezpečnosti, imunogenitě nebo účinnosti, které by doložily zaměnitelnost vakcíny Arepanrix s dalšími pandemickými vakcínami s kmenem H1N1, nejsou k dispozici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Dostupné údaje o současném podávání vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu s neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) zdravým dospělým jedincům starším 60-ti let nenasvědčují pro nějakou významnou interferenci s imunitní odpovědí na očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Imunitní odpověď na očkování vakcínou Fluarix byla uspokojivá.

Současné podání vakcín nebylo spojeno s vyšším výskytem místních nebo systémových reakcí ve srovnání se samostatně podanou vakcínou s adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Údaje tak ukazují, že Arepanrix může být současně podáván s neadjuvovanými vakcínami proti sezónní chřipce (injekce jsou podány do opačných končetin).

Údaje získané po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce (Fluarix, štěpený virus chřipky) tři týdny před očkováním vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u zdravých dospělých jedinců starších 60-ti let, nenasvědčují pro nějakou významnou interferenci v imunitní odpovědi na očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v. Údaje tak ukazují, že Arepanrix může být podáván tři týdny po očkování neadjuvovanou vakcínou proti sezónní chřipce.

Nejsou k dispozici údaje o současném podání vakcíny Arepanrix s jinými vakcínami. Pokud by měl být Arepanrix podán současně s jinou vakcínou, pak je nutno vakcíny aplikovat do různých končetin. Je třeba pamatovat na to, že nežádoucí účinky mohou být výraznější.

Pokud se pacient podrobuje imunosupresivní terapii, může být imunologická odpověď snížena.

Po vakcinaci proti chřipce se mohou vyskytnout falešně pozitivní výsledky sérologických testů používající ELISA metodu na stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiency-1 (HIV-1), hepatitidě C a zejména proti HTLV-1. V těchto případech je metoda Western Blot negativní. Tyto přechodně falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny tvorbou protilátek IgM v rámci odpovědi na vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

O podávání vakcíny Arepanrix v těhotenství nejsou zatím dostupné žádné údaje. Údaje získané od těhotných žen, které byly očkovány různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nesvědčí pro malformace nebo fetální či neonatální toxicitu.

Studie na zvířatech s vakcínou Arepanrix nenaznačují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Použití vakcíny Arepanrix během těhotenství by mělo být zváženo a pokud je očkování nezbytné, je nutné, aby bylo v souladu s oficiálními doporučeními.

Arepanrix může být aplikován kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé z účinků uvedených v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Klinické studie

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu následovně:

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 ($< 1/10000$)

V klinických studiích byl hodnocen výskyt níže uvedených nežádoucích účinků přibližně u 4 500 subjektů ve věku 18 let a výše, kterým byla podána verze vakcíny Arepanrix odvozené z kmene A/Indonesia/5/2005 (H5N1) obsahující nejméně 3,75 mikrogramů HA.

V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté: lymfadenopatie.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: nespavost.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy.

Méně časté: závrať, parestézie.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, průjem

Méně časté: bolest břicha, zvracení, dyspepsie, žaludeční diskomfort

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: pocení.

Méně časté: svědění, vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: bolest kloubů, bolest svalů

Méně časté: bolest zad, muskuloskeletální ztuhlost, bolest šíje, svalové spasmy, bolest končetin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest v místě vpichu injekce, únava.

Časté: zarudnutí v místě vpichu, otok v místě vpichu, horečka, svalový třes,

Méně časté: reakce v místě vpichu (jako je podlitina, indurace, svědění, teplo), astenie, bolest na hrudi, nevolnost.

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u zdravých subjektů různých věkových skupin od 6 měsíců věku provedených s modelovou vakcínou a vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu jsou uvedeny níže (více informací o modelových vakcínách viz bod 5.1).

Dospělí

Klinická studie hodnotila reaktogenitu po podání první dávky 0,5 ml vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu zdravým

dospělým jedincům ve věku 18 – 60 let (N=120) a osobám starším 60-ti let (N=120). Četnost výskytu nežádoucích účinků byla stejná v obou skupinách s výjimkou zarudnutí (čtenější u jedinců starších 60-ti let) a svalový třes a pocení (čtenější u jedinců ve věku 18 – 60 let).

Další klinická studie hodnotila reaktogenitu u zdravých dospělých jedinců ve věku 18 – 60 let očkováných dvěma 0,5 ml dávkami vakcíny (v intervalu 21 dní) obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu. Po druhé dávce byl pozorován vyšší výskyt většiny z vyžádaných celkových příznaků (jako jsou únava, bolest hlavy, artralgie, svalový třes, pocení a horečka) ve srovnání s výskytem po první dávce.

Děti ve věku 10-17 let

V klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku od 10 až 17 let očkováných dvěma 0,5 ml dávkami (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu, nebylo pozorováno zvýšení reaktogenity po očkování druhou dávkou ve srovnání s první dávkou. Gastrointestinální příznaky a svalový třes byly hlášeny častěji ve srovnání s četnostmi výskytu uvedenými výše ve studiích s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H5N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu.

Děti ve věku 3 - 9 let

V klinické studii byla u dětí ve věku 3 až 5 let a 6 až 9 let hodnocena reaktogenita po podání poloviční dávky pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu. Četnost výskytu nežádoucích účinků po podání první dávky byla následující:

Nežádoucí účinky	3-5 let	6-9 let
Bolest	60.0%	63.1%
Zarudnutí	26.7%	23.1%
Otok	21.7%	23.1%
Svalový třes	13.3%	10.8%
Pocení	10.0%	6.2%
Horečka >38°C	10.0%	4.6%
Horečka >39°C	1.7%	0.0%
Průjem	5.0%	NA
Ospalost	23.3%	NA
Podrážděnost	20.0%	NA
Nechutenství	20.0%	NA
Bolesti kloubů	NA	15.4%
Bolesti svalů	NA	16.9%
Únava	NA	27.7%
Zažívací obtíže	NA	13.8%
Bolest hlavy	NA	21.5%

NA= nejsou dostupná

Dosud nejsou dostupná data týkající se reaktogenity po podání druhé poloviční dávky (t.j. 0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu u dětí ve věku 3 až 9 let. Nicméně, v jiné klinické studii hodnotící reaktogenitu u dětí ve věku 3 až 9 let očkováných dvěma dávkami pro dospělé (t.j. 0,5 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu byl pozorován zvýšený výskyt reakcí v místě aplikace injekce a celkových příznaků po podání druhé dávky ve srovnání s výskytem po podání první dávky.

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii, která hodnotila reaktogenitu u dětí ve věku 6 až 35 měsíců, které byly očkovány dvěma polovičními dávkami pro dospělé (t.j. 0,25 ml) (v intervalu 21 dní) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu byl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků v místě podání injekce a obecných příznaků po druhé dávce ve srovnání s výskytem po podání první dávky, zvláště zvýšení teploty měřené v podpaží (>38°C). Četnost pozorovaných nežádoucích účinků po každé dávce je uvedena v tabulce:

Nežádoucí účinky	Po první dávce	Po druhé dávce
Bolest	31.4%	41.2%
Zarudnutí	19.6%	29.4%
Otok	15.7%	23.5%
Horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) v podpaží	5.9%	43.1%
Horečka ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) v podpaží	0.0%	3.9%
Ospalost	7.8%	35.3%
Podrážděnost	21.6%	37.3%
Nechutenství	9.8%	39.2%

V další klinické studii byla hodnocena reaktogenita po podání první dávky 0,5 ml buď vakcíny Arepanrix (H1N1) (N=167) nebo vakcíny obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu (N=167) zdravým dospělým jedincům ve věku 18-60 let, byla četnost výskytu nežádoucích účinků stejná v obou skupinách.

- Postmarketinkové sledování

Vakcína obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu

Kromě nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích byly v průběhu postmarketingového sledování po očkování vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému

Anafylaxe, alergické reakce

Poruchy nervového systému

Febrilní křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Angioedém, generalizované kožní reakce, kopřivka

Interpandemické trivalentní vakcíny:

Při postmarketinkovém sledování interpandemických trivalentních vakcín byly také hlášeny následující nežádoucí účinky:

Vzácné:

Neuralgie, přechodná trombocytopenie.

Velmi vzácné:

Vaskulitida s přechodným postižením ledvin.

Neurologické poruchy, jako je encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barré.

Tento léčivý přípravek obsahuje jako konzervační prostředek thiomersal (organická sloučenina s obsahem rtuti), který může vyvolat reakce přecitlivělosti (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKE VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB02.

Tento léčivý přípravek byl registrován v tzv. schématu „podmínečného schválení“. Znamená to, že další důležité informace o tomto přípravku se očekávají. Evropská léková agentura (EMA) bude pravidelně hodnotit jakékoli nové informace o tomto přípravku a toto SPC bude v případě potřeby aktualizováno.

Klinická studie s vakcínou Arepanrix (H1N1) poskytuje omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování jednou dávkou 0,5 ml zdravých dospělých jedinců ve věku 18-60 let.

Klinické studie s vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu v současné době ukazují:

- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých ve věku 18 – 79 let jednou dávkou vakcíny
- Omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané po očkování zdravých dospělých ve věku 18-60 let dvěma dávkami vakcíny.
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dospělých starších 80-ti let jednou dávkou vakcíny
- Omezené údaje o bezpečnosti získané tři týdny po očkování jednou dávkou 0,25 ml nebo 0,5 ml zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Omezené údaje o bezpečnosti získané po očkování dávkou 0,25 ml nebo dvěma dávkami a 0,5 ml vakcíny zdravých dětí ve věku 10-17 let
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dětí ve věku 3 – 9 let jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny
- Velmi omezené údaje o bezpečnosti a imunogenitě získané tři týdny po očkování zdravých dětí ve věku 6 – 35 měsíců jednou poloviční dávkou pro dospělé (t.j. 0,25 ml) vakcíny.

Klinické studie s vakcínou Arepanrix obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) poskytují údaje o bezpečnosti a imunogenitě u zdravých dospělých subjektů, včetně seniorů.

Imunitní odpověď na vakcínu Arepanrix (H1N1) u dospělých ve věku 18-60 let:

V klinické studii hodnotící imunogenitu u zdravých subjektů ve věku 18-60 let očkováných buď vakcínou Arepanrix (H1N1) (N=167) nebo vakcínou obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu (N=167) byla 21 dní po podání první dávky protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru	
	Arepanrix (H1N1) N=164	Vakcína obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z H1N1 vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu N=164
Míra séroprotektce ¹	100 %	97,6 %

Míra sérokonverze ²	97,6 %	93,9 %
Faktor sérokonverze ³	41,5	32,0

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Imunitní odpověď na vakcínu obsahující adjuvans AS03 a HA odvozeného z kmene H1N1v vyrobeného s použitím jiného výrobního procesu:

Dospělí ve věku 18 – 60 let

Ve dvou klinických studiích (D-Pan H1N1-007 a D-Pan H1N1-008), které hodnotily imunogenitu u zdravých subjektů ve věku 18 – 60 let byla tvorba protilátek proti hemaglutininu (anti-HA) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru					
	D-Pan H1N1-007				D-Pan H1N1-008	
	21 dní po první dávce		21 dní po druhé dávce		21 dní po první dávce	
	Celkový počet zařazených subjektů N=60 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=59 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=37 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=120 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=76 [95% CI]
Míra séroprotektce ¹	100% [94.0;100]	100% [90.5;100]	100% [93.9;100]	100% [90.5;100]	97.5% [92.9;99.5]	96.1% [88.9;99.2]
Míra sérokonverze ²	98.3% [91.1;100]	100% [90.5;100]	98.3% [90.9;100]	100% [90.5;100]	95.0% [89.4;98.1]	96.1% [88.9;99.2]
Faktor sérokonverze ³	38.1 [28.6;50.7]	47.0 [33.5;65.9]	72.9 [55.4;95.9]	113.3 [89.1;144.2]	42.15 [33.43;53.16]	50.73 [37.84;68.02]

¹míra séroprotektce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Starší jedinci (nad 60 let)

Studie D-Pan H1N1-008 hodnotila imunogenitu u zdravých subjektů (N=120) starších 60-ti let (ve skupinách dle věkového rozmezí od 61 až 70, 71 až 80 a starších 80–ti let). 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru					
	61 – 70 let		71 – 80 let		>80 let	
	Celkový	Subjekty s	Celkový	Subjekty s	Celkový	Subjekty s

	počet zařazených subjektů N=75 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=43 [95% CI]	počet zařazených subjektů N=40 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=23 [95% CI]	počet zařazených subjektů N=5 [95% CI]	negativními protilátkami před očkováním N=3 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	88,0 % [78,4;94,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	87,5 % [73,2;95,8]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Míra sérokonverze ²	80,0 % [69,2; 88,4]	81,4 % [66,6; 91,6]	77,5 % [61,5; 89,2]	82,6 % [61,2; 95,0]	80,0 % [28,4; 99,5]	66,7 % [9,4; 99,2]
Faktor sérokonverze ³	13,5 [10,3; 17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6; 21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3; 78,1]	17,95 [0,55; 582,25]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 10-17 let

Dvě klinické studie hodnotily imunogenitu poloviční (0,25 ml) dávky a plné (0,5 ml) dospělé dávky u zdravých dětí ve věku 10 až 17 let. 21 dní po podání první dávky byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru			
	Poloviční dávka		Plná dávka	
	Celkový počet zařazených subjektů N=58 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=38 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=97 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=61 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	98.3% [90.8;100]	97.4% [86.2;99.9]	100% [96.3;100]	100% [94.1;100]
Míra sérokonverze ²	96.6% [88.1;99.6]	97.4% [86.2;99.9]	96.9% [91.2;99.4]	100% [94.1;100]
Faktor sérokonverze ³	46.7 [34.8;62.5]	67.0 [49.1;91.3]	69.0 [52.9;68.4]	95.8 [78.0;117.7]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 3 až 9 let

Další klinická studie u dětí ve věku 3 až 9 let očkovanych polovinou dospělé dávky (0,25 ml) vakcíny obsahující adjuvans AS03 a 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/California/7/2009(H1N1)v –varianta viru. 21 dní po očkování první dávkou byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009 (H1N1)v-varianta viru			
	3 – 5 let		6 – 9 let	
	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=27 [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů N=30 [95% CI]	Subjekty s negativními protilátkami před očkováním N=29 [95% CI]
Míra séroprotekce ¹	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	100% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Míra sérokonverze ²	100 % [88,4;100]	100 % [87,2;100]	96,9% [88,4;100]	100% [88,1;100]
Faktor sérokonverze ³	32,4 [25,4;41,2]	36,4 [29,1;45,4]	36,3 [28,0;47,2]	37,4 [28,7;48,7]

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Děti ve věku 6 – 35 měsíců

V klinické studii u zdravých dětí ve věku 6 měsíců až 35 měsíců (ve skupinách dle věkového rozmezí od 6 až 11, 12 až 23 a 24 – 35 měsíců) 21 dní po podání první a druhé poloviční dávky pro dospělé (tj. 0,25 ml) byla protilátková anti-HA odpověď následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/California/7/2009(H1N1)v-varianta viru						
	6 – 11 měsíců			12 – 23 měsíců ⁴		24 – 35 měsíců ⁴	
	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 1	Po dávce 2	Po dávce 1	Po dávce 2
	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Subjekty s negativními protilátkami před očkováním [95% CI]	Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]		Celkový počet zařazených subjektů [95% CI]	
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Míra séroprotekce ¹	100 % [80,5;100]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]
Míra sérokonverze ²	94,1 % [71,3; 99,9]	100 % [80,5; 100]	100 % [76,8;100]	100 % [80,5; 100]	100% [79,4; 100]	100 % [79,4; 100]	100% [80,5; 100]

Faktor sérokonverze ³	44,4 [24,1; 81,5]	221,9 [102,6; 480,2]	70,67 [51,91; 96,20]	76,9 [55,7; 106,1]	378,0 [282,0; 506,7]	53,8 [40,7; 71,1]	409,1 [320,7; 521,9]
----------------------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------	----------------------------	-------------------------	----------------------------

¹míra séroprotekce: podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$;

²míra sérokonverze: podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru;

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

⁴všechny subjekty s negativními protilátkami před očkováním

Klinický význam titrů hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$ u dětí není znám.

Analýza podskupiny 36 subjektů ve věku 6 měsíců až 35 měsíců ukázala, že 80,6 % mělo 4násobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek 21 dní po první dávce (66,7 % z 12 subjektů ve věku 6 až 11 měsíců, 91,7 % z 12 subjektů ve věku 12 až 23 měsíců a 83,3 % z 12 subjektů ve věku 24 až 35 měsíců).

Imunitní odpověď na vakcínu Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

Tři klinické studie hodnotily imunogenitu vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) u subjektů ve věku od 18 let v očkovacím schématu 0 a 21 dní.

Ve studii konzistence byla tvorba protilátek proti hemaglutininu (anti-HA) 21 dní a 6 měsíců po podání druhé dávky následující:

Protilátky anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005			
	18-60 let		>60 let	
	Den 42 N=1,488	Den 180 N=353	Den 42 N=479	Den 180 N=104
Míra sérokonverze ¹	91%	62%	76.8%	63.5%
Míra sérokonverze ²	91%	62%	76.4%	62.5%
Faktor sérokonverze ³	51,4	7,4	17,2	7,8

¹míra séroprotekce (t.j. podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$);

²míra sérokonverze (t.j. podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru);

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Dvacet jedna dní po podání druhé dávky mělo 4-násobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Indonesia/5/2005 94,4% subjektů ve věku 18-60 let a 80,4% subjektů ve věku nad 60 let.

V komparativní studii byla protilátková odpověď (anti-HA) u subjektů ve věku 18-64 let následující:

anti-HA protilátky	Imunitní odpověď na kmen A/Indonesia/5/2005		
	Den 21 N=145	Den 42 N=145	Den 180 N=141
Míra sérokonverze ¹	42,1%	97,2%	54,6%
Míra sérokonverze ²	42,1%	97,2%	54,6%
Faktor sérokonverze ³	4,5	92,9	5,6

¹míra séroprotekce (t.j. podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$);

²míra sérokonverze (t.j. podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru);

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Čtyřnásobné zvýšení titru sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Indonesia/05/2005 mělo 76,6% subjektů v den 21, 97,9% subjektů v den 42 a 91,5% subjektů v den 180.

Zkřížené imunitní odpovědi vyvolané podáním verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1):

V klinické studii konzistence bylo dosaženo 4-násobného zvýšení sérových neutralizačních protilátek proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 u 65,5% subjektů ve věku 18-60 let a u 24,1% subjektů ve věku nad 60 let.

V další klinické studii byla anti-HA protilátková odpověď proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 po podání verze vakcíny Arepanrix obsahující 3,75 μ g HA odvozeného od kmene A/Indonesia/5/2005 (H5N1) následující:

Protilátka anti-HA	Imunitní odpověď na kmen A/Vietnam/1194/2004		
	Den 21 N=145	Den 42 N=145	Den 180 N=141
Míra séroprotektce ¹	15,2%	64,1%	10,6%
Míra sérokonverze ²	13,1%	62,1%	9,2%
Faktor sérokonverze ³	1,9	7,6	1,7

¹míra séroprotektce (t.j. podíl subjektů s titrem hemaglutinačně inhibičních protilátek (HI) $\geq 1:40$);

²míra sérokonverze (t.j. podíl subjektů, které byly před vakcinací buď séronegativní a po vakcinaci měly protektivní postvakcinační titr $\geq 1:40$, nebo které byly před vakcinací séropozitivní a po vakcinaci měly čtyřnásobné zvýšení titru);

³faktor sérokonverze: poměr postvakcinačního geometrického středního titru (GMT) a prevakcinačního GMT.

Čtyřnásobné zvýšení sérových virus neutralizačních protilátek proti kmenu A/Vietnam/1194/2004 bylo dosaženo u 44,7% subjektů ke dni 21 po podání první dávky, u 53,2% subjektů ke dni 42 a u 38,3% subjektů ke dni 180.

Informace z neklinických studií:

Schopnost vakcíny vyvolat ochranu proti homologním a heterologním kmenům byla hodnocena v neklinických studiích s kmenem A/Indonesia/05/05 (H5N1) za použití modelových testů na fretkách.

- Testy s homologním pandemickým kmenem H5N1 (A/Indonesia/5/05)

V tomto ochranném experimentu byly fretky (6 fretky ve skupině) intramuskulárně očkovány kandidátní vakcínou obsahující tři různé dávky antigenu H5N1 (7,5; 3,8 a 1,9 μ g HA antigenu) se standardní nebo poloviční dávkou adjuvans AS03. V kontrolní skupině byly fretky očkovány samotným adjuvans nebo vakcínou bez adjuvans (7,5 μ g HA). Fretky očkované vakcínou s kmenem H5N1 bez adjuvans nebyly chráněny před úmrtím, vykazovaly podobnou virovou nálož v plicích a vylučování viru v horních cestách dýchacích jako fretky očkované samotným adjuvans. Naproti tomu kombinace různých dávek H5N1 antigenu s adjuvans AS03 byla schopná ochránit před úmrtím, snížit virovou nálož v plicích a šíření viru po intratracheálním testu s homologním divokým kmenem viru H5N1. Sérologické testy naznačují přímou korelaci mezi titry HI a neutralizačních protilátek indukovaných očkováním vakcínami pokud jde o ochranu zvířat ve srovnání s kontrolami očkoványmi vakcínou obsahující pouze antigen nebo adjuvans.

- Testy s heterologním pandemickým kmenem H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

V tomto ochranném experimentu byly fretky (6 fretok ve skupině) intramuskulárně očkovány kandidátní vakcínou obsahující čtyři různé dávky antigenu H5N1 (3,75; 1,5; 0,6 a 0,24 µg HA) a poloviční dávku adjuvans AS03. Navíc byla jedna skupina šesti fretok očkována kandidátní vakcínou obsahující 3,75 µg z kmene H5N1 s plnou dávkou adjuvans AS03 a jedna kontrolní skupina zahrnovala fretky očkované vakcínou bez adjuvans (3,75 µg HA). Výsledky těchto heterologních provokačních testů naznačily 80,7%-100% ochranu pokud jde o všechny vakcíny s adjuvans ve srovnání se 43% ochranou u vakcín bez adjuvans, což prokazuje přínos adjuvans AS03.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané s verzí vakcínou Arepanrix obsahující 3,75 µg HA odvozeného z kmene A/Indonesia/05/2005 (H5N1) neodhalily na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, akutní toxicity a toxicity po opakovaném podávání, lokální snášenlivosti, samičí fertility, embryofetální a postnatální toxicity (až do konce období laktace) žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lahvička se suspenzí:

Thiomersal

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na₂HPO₄)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekci

Lahvička s emulzí:

Chlorid sodný (NaCl)

Hydrogenfosforečnan sodný (Na₂HPO₄)

Dihydrogenfosforečnan draselný (KH₂PO₄)

Chlorid draselný (KCl)

Voda na injekci

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po smísení se vakcína musí použít během 24 hodin. Chemická a fyzikální stabilita vakcíny po smísení byla při 25°C prokázána po dobu 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Nesmí zmrznout.

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení obsahující:

- jedno balení s 50 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml suspenze se zátkou (butylpryž).
- dvě balení s 25 injekčními lahvičkami (sklo typu I) se 2,5 ml emulze se zátkou (butylpryž).

Objem vzniklý smísením 1 lahvičky se suspenzí (2,5 ml) a 1 lahvičky s emulzí (2,5 ml) odpovídá 10 dávkám vakcíny (5 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Balení Arepanrixu se skládá ze dvou kontejnerů:

Suspenze: multidávková lahvička obsahující antigen

Emulze: multidávková lahvička obsahující adjuvans

Před aplikací se obě složky musí smísit.

Návod na mísení a na aplikaci vakcíny:

1. Před smísením obou složek, by se emulze (adjuvans) a suspenze (antigen) měly nechat vytemperovat na pokojovou teplotu. V lahvičce se suspenzí může být pozorován bělavý sediment; tento sediment je normální fyzikální vzhled suspenze. Emulze je bělavého vzhledu.
2. Každá lahvička by se měla protřepat a vizuálně zkontrolovat zda neobsahuje jakékoliv cizorodé částice (jiné než bílý sediment popsany výše) a/nebo zda není změněn jejich vzhled. Pokud jsou pozorovány cizorodé částice nebo změna vzhledu (včetně částic pryže ze zátky), je třeba vakcínu vyřadit.
3. Vakcína se smísí tak, že se obsah injekční lahvičky obsahující adjuvans natáhne do injekční stříkačky a přidá se do injekční lahvičky obsahující antigen.
4. Po přidání adjuvans do antigenu se směs musí důkladně protřepat. Smíšená vakcína je bělavá emulze. Pokud jsou pozorovány jiné změny, je třeba vakcínu vyřadit.
5. Objem injekční lahvičky přípravku Arepanrix po smísení je alespoň 5 ml. Vakcína by měla být podávána v souladu s dávkovacím doporučením (viz bod 4.2).
6. Před každou aplikací se injekční lahvička musí protřepat a vizuálně zkontrolovat na přítomnost jakýchkoli cizích částic a/nebo abnormálního fyzikálního vzhledu. V případě zpozorování něčeho neobvyklého (včetně částic pryže ze zátky), je nutno vakcínu znehodnotit.
7. Jednotlivé dávky vakcíny, buď 0,5 ml (plná dávka), nebo 0,25 ml (poloviční dávka), jsou odebírány do injekční stříkačky a podávají se intramuskulárně.
8. Po smísení musí být vakcína použita do 24 hodin. Smíšená vakcína může být uchována buď v chladničce (2°C – 8°C), nebo při pokojové teplotě nepřesahující 25 °C. Pokud je smíšená vakcína uchovávána v chladničce, měla by se před odebráním každé dávky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu.

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)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

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