

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Qdenga prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Qdenga prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

tetravalentní vakcína proti horečce dengue (živá, atenuovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) po rekonstituci obsahuje:

Živý oslabený virus dengue sérotyp 1: * $\geq 3,3 \log_{10}$ PFU**/dávku

Živý oslabený virus dengue sérotyp 2: # $\geq 2,7 \log_{10}$ PFU**/dávku

Živý oslabený virus dengue sérotyp 3: * $\geq 4,0 \log_{10}$ PFU**/dávku

Živý oslabený virus dengue sérotyp 4: * $\geq 4,5 \log_{10}$ PFU**/dávku

* Produkováno ve Vero buňkách rekombinantní DNA technologií. Geny sérotypově specifických povrchových proteinů zabudované do struktury viru dengue typu 2. Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

Produkováno ve Vero buňkách rekombinantní DNA technologií.

** PFU = jednotky tvořící plaky

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Před rekonstitucí je vakcína bílý až bělavý lyofilizovaný prášek (kompaktní koláč).

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Qdenga je indikován k prevenci onemocnění horečky dengue u osob ve věku od 4 let.

Použití přípravku Qdenga má být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Osoby ve věku od 4 let

Přípravek Qdenga se má podávat ve dvou dávkách po 0,5 ml (0. a 3. měsíc).

Nutnost podání posilovací dávky nebyla stanovena.

Další pediatrická populace (děti ve věku < 4 roky)

Bezpečnost a účinnost přípravku Qdenga u dětí mladších 4 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší populace

U starších osob ve věku ≥ 60 let není nutná úprava dávky (viz bod 4.4).

Způsob podání

Po kompletní rekonstituci lyofilizované vakcíny s rozpouštědlem má být přípravek Qdenga podán subkutánní injekcí, nejlépe do horní části paže v deltoidní oblasti.

Přípravek Qdenga nesmí být podán intravaskulárně, intradermálně nebo intramuskulárně.

Vakcína se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s žádnými vakcínami ani jinými parenterálními léčivými přípravky.

Návod k rekonstituci přípravku Qdenga před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo hypersenzitivita po předchozím podání dávky přípravku Qdenga.
- Osoby s vrozenou nebo získanou imunodeficiencí, včetně imunosupresivní léčby, jako je chemoterapie nebo podávání vysokých dávek systémových kortikosteroidů (např. 20 mg/den nebo 2 mg/kg tělesné hmotnosti/den prednisonu po dobu 2 týdnů nebo déle) během 4 týdnů před očkováním, stejně jako u jiných živých, atenuovaných vakcín.
- Osoby se symptomatickou infekcí HIV nebo s asymptomatickou infekcí HIV, když je doprovázena prokazatelným poškozením funkce imunitního systému.
- Těhotné ženy (viz bod 4.6).
- Kojící ženy (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Anafylaxe

Jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být pro případ akutní anafylaktické reakce po podání vakcíny ihned k dispozici odpovídající léčba a dohled.

Kontrola anamnézy

Očkování má předcházet vyhodnocení osobní anamnézy (zejména předchozího očkování a možných reakcí přecitlivělosti, ke kterým došlo po očkování).

Souběžné onemocnění

Očkování přípravkem Qdenga se má odložit u subjektů s akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je například nachlazení, nemá vést k odložení očkování.

Omezení účinnosti vakcíny

U všech osob očkováných přípravkem Qdenga nemusí dojít k ochranné imunitní odpovědi proti všem sérotypům viru dengue a v průběhu času může dojít k jejímu poklesu (viz bod 5.1). V současné době není známo, zda by nedostatečná ochrana mohla vést k vyšší závažnosti onemocnění horečkou dengue. Po očkování se doporučuje nadále používat osobní ochranné prostředky proti komárům. Pokud se u osoby objeví příznaky onemocnění horečkou dengue nebo varovné známky možného onemocnění horečkou dengue, je nutné vyhledat lékařskou pomoc.

Údaje o podávání přípravku Qdenga dospělým subjektům starším 60 let nejsou k dispozici a údaje o podávání pacientům s chronickými onemocněními jsou omezené.

Reakce spojené s úzkostí

V souvislosti s očkováním se jako psychogenní odpověď na vpich injekční jehly mohou vyskytnout reakce spojené s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopy), hyperventilace nebo stresových reakcí. Je důležité přijmout bezpečnostní opatření, aby nedošlo ke zranění v důsledku mdloby.

Ženy ve fertilním věku

Stejně jako u jiných živých, atenuovaných vakcín ženy ve fertilním věku nemají otěhotnět po dobu nejméně jednoho měsíce po očkování (viz body 4.6 a 4.3).

Jiné

Přípravek Qdenga se nesmí podávat intravaskulární, intradermální nebo intramuskulární injekcí.

Pomocné látky

Přípravek Qdenga obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Qdenga obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů léčených imunoglobuliny nebo krevními produkty obsahujícími imunoglobuliny, jako je krev nebo plazma, se doporučuje počkat s podáním přípravku Qdenga alespoň 6 týdnů, nejlépe však 3 měsíce od ukončení léčby, aby se předešlo neutralizaci atenuovaných virů obsažených ve vakcíně.

Během 4 týdnů před očkováním se přípravek Qdenga nemá podávat osobám podstupujícím imunosupresivní léčbu, jako je chemoterapie nebo vysoké dávky systémových kortikosteroidů. (viz bod 4.3).

Použití s jinými vakcínami

Pokud má být vakcína Qdenga podána současně s jinou injekční vakcínou, mají být vakcíny vždy podány do různých míst.

Vakcína Qdenga může být podána současně s vakcínou proti hepatitidě A. Souběžné podání bylo zkoumáno u dospělých osob.

Vakcína Qdenga může být podána současně s vakcínou proti žluté zimnici. V klinické studii zahrnující přibližně 300 dospělých osob, které dostaly vakcínu Qdenga současně s vakcínou proti kmenu 17D žluté zimnice, nebylo pozorováno žádné ovlivnění séroprotektce proti žluté zimnici. Tvorba protilátek

proti horečce dengue byla nižší po souběžném podání vakcíny Qdenga s vakcínou proti kmenu 17D žluté zimnice. Klinický význam tohoto nálezu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se musí vyvarovat otěhotnění po dobu nejméně jednoho měsíce po vakcinaci. Ženy, které plánují otěhotnět, musí být poučeny, aby vakcinaci odložily (viz body 4.4 a 4.3).

Těhotenství

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Údaje o podávání vakcíny Qdenga těhotným ženám jsou omezené. Tyto údaje nestačí k závěru o absenci potenciálních účinků přípravku Qdenga na těhotenství, embryofetální vývoj, porod a postnatální vývoj.

Přípravek Qdenga je živá, atenuovaná vakcína, proto je podávání během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se vakcína Qdenga vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Podávání vakcíny Qdenga je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Nebyly provedeny žádné specifické studie fertility u lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Qdenga má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými reakcemi v klinických studiích u subjektů ve věku od 4 do 60 let byly bolest v místě injekce (50 %), bolest hlavy (35 %), myalgie (31 %), erytém v místě injekce (27 %), malátnost (24 %), astenie (20 %) a horečka (11 %).

Tyto nežádoucí účinky se obvykle vyskytly během 2 dnů po podání injekce, byly mírné až středně závažné, trvaly krátce (1-3 dny) a po druhé injekci vakcíny Qdenga byly méně časté než po první injekci.

Vakcinační viremie

V klinické studii DEN-205 byla po očkování vakcínou Qdenga pozorována přechodná vakcinační viremie u 49 % účastníků studie, kteří dosud nebyli infikováni virem dengue, a u 16 % účastníků studie, kteří již v minulosti byli infikováni virem dengue. Vakcinační viremie se obvykle objevila ve druhém týdnu po první injekci a v průměru trvala 4 dny. Vakcinační viremie byla u některých účastníků spojená s přechodnými mírnými až středně závažnými příznaky, jako je bolest hlavy, artralgie, myalgie a vyrážka. Vakcinační viremie po druhé dávce se objevovala vzácně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky související s vakcínou Qdenga shromážděné během klinických studií jsou uvedeny v tabulce níže (**tabulka 1**).

Níže uvedený bezpečnostní profil vychází ze souhrnné analýzy zahrnující 14 627 účastníků studie ve věku od 4 do 60 let (13 839 dětí a 788 dospělých), kteří byli očkováni přípravkem Qdenga. To zahrnovalo podskupinu 3 830 účastníků (3 042 dětí a 788 dospělých) s hodnocením reaktogenity.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četností do následujících kategorií:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

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

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

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií (věk 4 až 60 let)

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^a
	Časté	Nazofaryngitida Faryngotonzilitida ^b
	Méně časté	Bronchitida Rinitida
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu ^c
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Podrážděnost ^c
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy Somnolence ^c
	Méně časté	Závratě
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Průjem Nauzea Bolest břicha Zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Vyrážka ^d Pruritus ^e Kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Myalgie
	Časté	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Bolest v místě injekce Erytém v místě injekce Malátnost Astenie Horečka
	Časté	Zduření v místě injekce Podlitina v místě injekce ^e Pruritus v místě injekce ^e Onemocnění podobné chřipce
	Méně časté	Krvácení v místě injekce ^e Únava ^e Diskolorace v místě injekce ^e

^a Zahrnuje infekci horních cest dýchacích a virovou infekci horních cest dýchacích

^b Zahrnuje faryngotonzilitidu a tonzilitidu

^c Zjištěno u dětí mladších 6 let v klinických studiích

^d Zahrnuje vyrážku, virový exantém, makulopapulózní vyrážku, svědící vyrážku

° Hlášeno u dospělých osob v klinických studiích

Pediatrická populace

Pediatrické údaje u subjektů ve věku od 4 do 17 let

Souhrnné údaje o bezpečnosti z klinických studií jsou k dispozici od 13 839 dětí (9 210 ve věku 4 až 11 let a 4 629 ve věku 12 až 17 let). Zahrnují údaje o reaktogenitě získané od 3 042 dětí (1 865 ve věku 4 až 11 let a 1 177 ve věku 12 až 17 let).

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí ve velké míře odpovídaly výskytu u dospělých. Nežádoucí účinky hlášené častěji u dětí než u dospělých byly horečka (11 % oproti 3 %), infekce horních cest dýchacích (11 % oproti 3 %), nazofaryngitida (6 % oproti 0,6 %), faryngozitida (2 % oproti 0,3 %) a onemocnění podobající se chřipce (1 % oproti 0,1 %). Nežádoucí účinky hlášené méně často u dětí než u dospělých byly erytém v místě injekce (2 % oproti 27 %), nauzea (0,03 % oproti 0,8 %) a artralgie (0,03 % oproti 1 %).

U 357 dětí mladších 6 let očkovaných vakcínou Qdenga byly zaznamenány následující reakce: snížená chuť k jídlu (17 %), somnolence (13 %) a podrážděnost (12 %).

Pediatrické údaje u subjektů mladších 4 let, tj. mimo věkovou indikaci

Reaktogenita u subjektů mladších 4 let byla hodnocena u 78 subjektů, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny Qdenga, z toho 13 subjektům byl podán indikovaný 2dávkový režim. Reakce hlášené s velmi častou četností byly podrážděnost (25 %), horečka (17 %), bolest v místě injekce (17 %) a ztráta chuti k jídlu (15 %). S častou frekvencí byla hlášena somnolence (8 %) a erytém v místě injekce (3 %). Otok v místě injekce nebyl pozorován u subjektů mladších 4 let.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, virové vakcíny, ATC kód: J07BX04

Mechanismus účinku

Přípravek Qdenga obsahuje živé, atenuované viry dengue. Primárním mechanismem účinku vakcíny Qdenga je lokální replikace a vyvolání humorální a buněčné imunitní odpovědi proti čtyřem sérotypům viru dengue.

Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Qdenga byla hodnocena ve studii DEN-301, což je pivotní, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrovaná studie fáze 3 prováděná v 5 zemích v Latinské Americe (Brazílie, Kolumbie, Dominikánská republika, Nikaragua, Panama) a ve 3 zemích v Asii (Srí Lanka, Thajsko, Filipíny). Bylo randomizováno celkem 20 099 dětí ve věku od 4 do 16 let (v poměru 2:1), které dostaly buď přípravek Qdenga, nebo placebo bez ohledu na předchozí infekci virem dengue.

Účinnost byla hodnocena prostřednictvím aktivního sledování po celou dobu trvání studie. Subjekty s horečnatým onemocněním (definovaným jako horečka ≥ 38 °C v jakýchkoli 2 ze 3 po sobě jdoucích dnů) musely navštívit studijní centrum za účelem posouzení horečky dengue zkoušejícím lékařem. Subjektům/opatrovníkům byl tento požadavek připomínán alespoň jednou za týden, aby se maximalizovala detekce všech symptomatických virologicky potvrzených případů horečky dengue (virologically-confirmed dengue, VCD). Febrilní epizody byly potvrzeny validovaným kvantitativním testem na horečku dengue pomocí polymerázové řetězové reakce spojené s reverzní transkripcí (reverse transcription – polymerase chain reaction, RT-PCR) pro detekci specifických sérotypů viru dengue.

Údaje o klinické účinnosti u subjektů ve věku od 4 do 16 let

Výsledky účinnosti vakcíny (vaccine efficacy, VE) podle primárního cílového parametru (VCD horečka, která se vyskytla v době od 30 dnů do 12 měsíců po druhé dávce vakcíny) jsou uvedeny v **tabulce 2**. Průměrný věk populace ve studii podle protokolu byl 9,6 let (standardní odchylka 3,5 roku), přičemž 12,7 % subjektů bylo ve věku 4-5 let, 55,2 % ve věku 6-11 let a 32,1 % ve věku 12-16 let. Z toho 46,5 % bylo v Asii a 53,5 % v Latinské Americe, 49,5 % byly ženy a 50,5 % muži. Výchozí sérologický stav pro vir dengue (před první injekcí) byl vyšetřen u všech subjektů pomocí mikroneutralizačního testu (MNT₅₀), aby bylo možné provést hodnocení účinnosti vakcíny (VE) podle výchozího sérologického stavu. Výchozí míra séronegativity pro vir dengue v celkové populaci podle protokolu byla 27,7 %.

Tabulka 2: Účinnost vakcíny v prevenci VCD horečky způsobené libovolným sérotypem v době od 30 dnů do 12 měsíců po druhé dávce vakcíny ve studii DEN-301 (soubor podle protokolu)^a

	Qdenga n = 12 700^b	Placebo n = 6 316^b
VCD horečka, n (%)	61 (0,5)	149 (2,4)
Účinnost vakcíny (95% CI) (%)	80,2 (73,3; L 85,3)	
p-hodnota	< 0,001	

CI: interval spolehlivosti; n: počet subjektů s horečkou; VCD: virologicky potvrzená horečka dengue

^a Primární analýza za údajů o účinnosti vycházela ze souboru podle protokolu, který zahrnoval všechny randomizované subjekty, u nichž nedošlo k žádnému závažnému porušení protokolu, včetně nepodání obou dávek správně přiřazeného přípravku Qdenga nebo placeba.

^b Počet hodnocených subjektů

Výsledky VE podle sekundárních cílových parametrů, předcházení hospitalizaci v důsledku horečky VCD, předcházení horečce VCD podle sérologického stavu, podle sérotypu a předcházení závažným případům horečky VCD, jsou uvedeny v **tabulce 3**. Pro případy závažné horečky VCD byly zvažovány dva typy cílových parametrů: klinicky závažné případy VCD a případy VCD, které splňovaly kritéria WHO z roku 1997 pro hemoragickou horečku dengue (dengue haemorrhagic fever, DHF). Kritéria použitá v klinickém hodnocení DEN-301 pro hodnocení závažnosti horečky VCD nezávislou „hodnotící komisí pro posouzení závažnosti případů horečky dengue“ (Dengue Case severity Adjudication Committee, DCAC) vycházela z pokynů WHO z roku 2009. DCAC posoudila všechny případy hospitalizace v důsledku VCD podle předem definovaných kritérií, která zahrnovala hodnocení abnormality krvácení, úniku plazmy, funkce jater, funkce ledvin, srdeční funkce, centrálního nervového systému a šoku. V klinickém hodnocení DEN-301 byly případy VCD, které splňovaly kritéria WHO z roku 1997 pro DHF, identifikovány pomocí naprogramovaného algoritmu, tj. bez uplatnění lékařského úsudku. Zhruba řečeno, kritéria zahrnovala přítomnost horečky trvající 2 až 7 dnů, hemoragické tendence, trombocytopenii a průkaz úniku plazmy.

Tabulka 3: Účinnost vakcíny při prevenci hospitalizace v důsledku horečky VCD, horečky VCD podle sérotypu viru dengue, horečky VCD podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue a závažných forem horečky dengue v době od 30 dnů do 18 měsíců po druhé injekci ve studii DEN-301 (soubor podle protokolu)

	Qdenga n = 12 700 ^a	Placebo n = 6 316 ^a	VE (95% CI)
VE při prevenci hospitalizací pro horečku VCD^b, n (%)			
Hospitalizace v důsledku horečky VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
VE při prevenci horečky VCD podle sérotypu viru dengue, n (%)			
Horečka VCD způsobená DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
Horečka VCD způsobená DENV-2	8 (< 0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
Horečka VCD způsobená DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
Horečka VCD způsobená DENV-4	5 (< 0,1)	5 (< 0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
VE při prevenci horečky VCD podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue, n (%)			
Horečka VCD u všech subjektů	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Horečka VCD u subjektů s výchozím séropozitivním stavem	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Horečka VCD u subjektů s výchozím séronegativním stavem	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
VE při prevenci DHF vyvolané jakýmkoliv sérotypem viru dengue, n (%)			
Celkem	2 (< 0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
VE při prevenci závažné horečky dengue vyvolané jakýmkoli sérotypem viru dengue, n (%)			
Celkem	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

VE: účinnost vakcíny; CI: interval spolehlivosti; n: počet subjektů; VCD: virologicky potvrzená horečka dengue; DENV: sérotyp viru dengue

^a Počet hodnocených subjektů

^b Hlavní sekundární cílový parametr

^c Většina pozorovaných případů byla způsobena DENV-2 (0 případů v ramenu s přípravkem Qdenga a 46 případů v ramenu s placebem)

^d p-hodnota < 0,001

Časný nástup ochrany byl pozorován u explorativní VE s hodnotou 81,1 % (95% CI: 64,1 %; 90,0 %) proti horečce VCD způsobené všemi sérotypy, kombinovaný od první do druhé injekce.

Dlouhodobá ochrana

Ve studii DEN-301 byla provedena řada výzkumných analýz pro odhad dlouhodobé ochrany od první dávky do doby až 4,5 roku po druhé dávce (**tabulka 4**).

Tabulka 4: Účinnost vakcíny při prevenci horečky VCD a hospitalizace celkově, podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue, a proti jednotlivým sérotypům podle výchozího sérologického stavu od první dávky do doby 54 měsíců po druhé dávce ve studii DEN-301 (bezpečnostní soubor)

	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) při prevenci horečky VCD ^a	Qdenga n/N	Placebo n/N	VE (95% CI) při prevenci hospitalizace pro horečku VCD ^a
Celkem	442/13 380	547/6 687	61,2 (56,0; 65,8)	46/13 380	142/6 687	84,1 (77,8; 88,6)
Výchozí séronegativní stav, N = 5 546						
Jakýkoli sérotyp	147/3 714	153/1 832	53,5 (41,6, 62,9)	17/3 714	41/1 832	79,3 (63,5; 88,2)
DENV-1	89/3 714	79/1 832	45,4 (26,1, 59,7)	6/3 714	14/1 832	78,4 (43,9; 91,7)
DENV-2	14/3 714	58/1 832	88,1 (78,6, 93,3)	0/3 714	23/1 832	100 (88,5; 100) ^b
DENV-3	36/3 714	16/1 832	-15,5 (-108,2, 35,9)	11/3 714	3/1 832	-87,9 (-573,4; 47,6)
DENV-4	12/3 714	3/1 832	-105,6 (-628,7, 42,0)	0/3 714	1/1 832	NP ^c
Výchozí séropozitivní stav, N = 14 517						
Jakýkoli sérotyp	295/9 663	394/4 854	64,2 (58,4, 69,2)	29/9 663	101/4 854	85,9 (78,7; 90,7)
DENV-1	133/9 663	151/4 854	56,1 (44,6, 65,2)	16/9 663	24/4 854	66,8 (37,4; 82,3)
DENV-2	54/9 663	135/4 854	80,4 (73,1, 85,7)	5/9 663	59/4 854	95,8 (89,6; 98,3)
DENV-3	96/9 663	97/4 854	52,3 (36,7, 64,0)	8/9 663	15/4 854	74,0 (38,6; 89,0)
DENV-4	12/9 663	20/4 854	70,6 (39,9, 85,6)	0/9 663	3/4 854	NP ^c

VE: účinnost vakcíny, CI: interval spolehlivosti, VCD: virologicky potvrzená horečka dengue, n: počet subjektů, N: počet hodnocených subjektů, NP: neuváděno

^a Explorativní analýzy; studie neměla sílu prokázat rozdíl mezi skupinou s vakcínou a skupinou s placebem ani za tímto účelem nebyla navržena

^b Odhadnuto pomocí jednostranného 95% CI

^c Odhad VE neuváděn, protože bylo pozorováno méně než 6 případů, a to u TDV i u placeba

Dále VE při prevenci DHF způsobené jakýmkoliv sérotypem byla 70,0 % (95% CI: 31,5 %; 86,9 %) a při prevenci klinicky závažných případů VCD způsobených jakýmkoliv sérotypem byla 70,2 % (95% CI: -24,7 %; 92,9 %).

Byla prokázána VE při prevenci VCD v analýze jednotlivých let až do doby čtyři a půl roku po druhé dávce u všech čtyř sérotypů u subjektů s výchozím séropozitivním stavem pro vir dengue. U subjektů s výchozím séronegativním stavem byla VE prokázána pro DENV-1 a DENV-2, ale nebyla naznačena pro DENV-3 a pro DENV-4 nemohla být prokázána vzhledem k nižšímu výskytu případů (**tabulka 5**).

Tabulka 5: Účinnost vakcíny při prevenci horečky VCD a hospitalizaci celkově a podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue v ročních intervalech 30 dnů po druhé dávce ve studii DEN-301 (soubor podle protokolu)

		VE (95% CI) při prevenci horečky VCD n ^a = 19 021	VE (95% CI) při prevenci hospitalizace v důsledku horečky VCD n ^a = 19 021
1. rok ^b	Celkem	80,2 (73,3; 85,3)	95,4 (88,4; 98,2)
	Podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue		
	Séropozitivní	82,2 (74,5; 87,6)	94,4 (84,4; 98,0)
	Séronegativní	74,9 (57,0; 85,4)	97,2 (79,1; 99,6)
2. rok ^c	Celkem	56,2 (42,3; 66,8)	76,2 (50,8; 88,4)
	Podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue		
	Séropozitivní	60,3 (44,7; 71,5)	85,2 (59,6; 94,6)
	Séronegativní	45,3 (9,9; 66,8)	51,4 (-50,7; 84,3)
3. rok ^d	Celkem	45,0 (32,9; 55,0)	70,8 (49,6; 83,0)
	Podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue		
	Séropozitivní	48,7 (34,8; 59,6)	78,4 (57,1; 89,1)
	Séronegativní	35,5 (7,4; 55,1)	45,0 (-42,6; 78,8)
4. rok ^e	Celkem	62,8 (41,4; 76,4)	96,4 (72,2; 99,5)
	Podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue		
	Séropozitivní	64,1 (37,4; 79,4)	94,0 (52,2; 99,3)
	Séronegativní	60,2 (11,1; 82,1)	NP

VE: účinnost vakcíny, CI: interval spolehlivosti, VCD: virologicky potvrzená horečka dengue, NP: neuvedeno, n: celkový počet subjektů v jednom analyzovaném souboru, ^a počet subjektů hodnocených v každém roce je odlišný.

^b První rok znamená 11 měsíců a začíná 30 dnů po druhé dávce.

^c Druhý rok znamená 13 až 24 měsíců po druhé dávce.

^d Třetí rok znamená 25 až 36 měsíců po druhé dávce.

^e Čtvrtý rok znamená 37 až 48 měsíců po druhé dávce.

^f Odhad VE neuveden, protože bylo pozorováno méně než 6 případů, a to u TDV i u placebo.

Klinická účinnost u subjektů ve věku od 17 let

Nebyla provedena žádná klinická studie účinnosti u subjektů ve věku od 17 let. Účinnost vakcíny Qdenga u subjektů ve věku od 17 let je odvozena z klinické účinnosti u subjektů ve věku 4 až 16 let za použití překlenovacích údajů o imunogenitě (viz níže).

Imunogenita

Při neexistenci korelátu imunologické ochrany proti viru dengue ještě není klinický význam údajů o imunogenitě zcela jasný.

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku od 4 do 16 let v endemických oblastech

Hodnoty geometrického průměrného titru (geometric mean titre, GMT) podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue u subjektů ve věku od 4 do 16 let ve studii DEN-301 jsou uvedeny v **tabulce 6**.

Tabulka 6: Imunogenita podle výchozího sérologického stavu pro vir dengue ve studii DEN-301 (soubor podle protokolu pro imunogenitu)^a

	Výchozí stav séropozitivní		Výchozí stav séronegativní	
	Před vakcinací n = 1 816*	1 měsíc po 2. dávce n = 1 621	Před vakcinací n = 702	1 měsíc po 2. dávce n = 641
DENV-1				
GMT	411,3	2 115,2	5,0	184,2
95% CI	(366,0; 462,2)	(1 957,0; 2 286,3)	NE**	(168,6; 201,3)
DENV-2				
GMT	753,1	4 897,4	5,0	1 729,9
95% CI	(681,0; 832,8)	(4 645,8; 5 162,5)	NE**	(1 613,7; 1 854,6)
DENV-3				
GMT	357,7	1 761,0	5,0	228,0
95% CI	(321,3; 398,3)	(1 645,9; 1 884,1)	NE**	(211,6; 245,7)
DENV-4				
GMT	218,4	1 129,4	5,0	143,9
95% CI	(198,1; 240,8)	(1 066,3; 1 196,2)	NE**	(133,6; 155,1)

n: počet hodnocených subjektů; DENV: vir dengue; GMT: geometrický průměrný titr; CI: interval spolehlivosti; NE: neodhadováno

^a Podskupinou pro imunogenitu byla náhodně zvolená podskupina subjektů a soubor podle protokolu pro imunogenitu byl souhrnem subjektů z této podskupiny, které rovněž náležely do souboru podle protokolu.

* Pro DENV-2 a DENV-3: n = 1 815

** Všechny subjekty měly hodnoty GMT pod spodním limitem detekce (lower limit of detection, LLOD) (10), proto byly hlášeny jako 5 bez hodnot CI

Údaje o imunogenitě u subjektů ve věku od 18 do 60 let v neendemických oblastech

Imunogenita vakcíny Qdenga u dospělých ve věku od 18 do 60 let byla hodnocena ve studii DEN-304, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze 3, v neendemické zemi (USA). Hodnoty GMT po 2. dávce jsou uvedeny v **tabulce 7**.

Tabulka 7: Hodnoty GMT pro neutralizační protilátky proti viru dengue ve studii DEN-304 (soubor podle protokolu)

	Výchozí stav séropozitivní*		Výchozí stav séronegativní*	
	Před vakcinací n = 68	1 měsíc po 2. dávce n = 67	Před vakcinací n = 379	1 měsíc po 2. dávce n = 367
DENV-1				
GMT	13,9	365,1	5,0	268,1
95% CI	(9,5; 20,4)	(233,0; 572,1)	NE**	(226,3; 317,8)
DENV-2				
GMT	31,8	3 098,0	5,0	2 956,9
95% CI	(22,5; 44,8)	(2 233,4; 4 297,2)	NE**	(2 635,9; 3 316,9)
DENV-3				
GMT	7,4	185,7	5,0	128,9
95% CI	(5,7; 9,6)	(129,0; 267,1)	NE**	(112,4; 147,8)
DENV-4				
GMT	7,4	229,6	5,0	137,4
95% CI	(5,5; 9,9)	(150,0; 351,3)	NE**	(121,9; 155,0)

n: počet hodnocených subjektů; DENV: vir dengue; GMT: geometrický průměrný titr; CI: interval spolehlivosti; NE: neodhadováno

* Sdružené údaje pro šarže 1, 2 a 3 tetravalentní vakcíny proti horečce dengue

** Všechny subjekty měly hodnoty GMT pod LLOD (10), proto byly hlášeny jako 5 bez hodnot CI

Překlenutí účinnosti je založeno na údajích o imunogenitě a výsledcích z analýzy noninferiority, přičemž se porovnávají hodnoty GMT po vakcinaci u populací s výchozím séronegativním stavem pro vir dengue ze studií DEN-301 a DEN-304 (**tabulka 8**). Ochrana proti onemocnění horečkou dengue se

očekává u dospělých, ačkoliv skutečný rozsah účinnosti ve vztahu k účinnosti pozorované u dětí a dospívajících není znám.

Tabulka 8: Poměry hodnot GMT mezi subjekty s výchozím séronegativním stavem pro vir dengue ve studii DEN-301 (4-16 let) a DEN-304 (18-60 let) (soubor podle protokolu pro imunogenitu)

Poměr GMT* (95% CI)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
1 měsíc po 2. dávce	0,69 (0,58; 0,82)	0,59 (0,52; 0,66)	1,77 (1,53; 2,04)	1,05 (0,92; 1,20)
6 měsíců po 2. dávce	0,62 (0,51; 0,76)	0,66 (0,57; 0,76)	0,98 (0,84; 1,14)	1,01 (0,86; 1,18)

DENV: vir dengue; GMT: geometrický průměrný titr; CI: interval spolehlivosti; m: měsíc(e)

* Noninferiorita: horní hranice 95% CI nižší než 2,0.

Dlouhodobá perzistence protilátek

Dlouhodobá perzistence neutralizačních protilátek byla prokázána ve studii DEN-301, v níž titry zůstávaly nad úroveň před vakcinací pro všechny čtyři sérotypy až 51 měsíců po první dávce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Žádné farmakokinetické studie s přípravkem Qdenga nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti po podání jedné dávky, lokální tolerance, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studii distribuce a vylučování nebylo ve stolici a moči zjištěno žádné uvolňování RNA z přípravku Qdenga, což potvrzuje nízké riziko uvolňování vakcíny do životního prostředí nebo přenosu z očkovaných osob. Studie neurovirulence ukazuje, že přípravek Qdenga není neurotoxický.

Ačkoliv nebylo identifikováno žádné relevantní riziko, relevance studií reprodukční toxicity je omezená, jelikož králíci nejsou náchylní k infekci virem dengue.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Dihydrát trehalosy

Poloxamer 407

Lidský albumin

Dihydrogenfosforečnan draselný

Hydrogenfosforečnan sodný

Chlorid draselný

Chlorid sodný

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými vakcínami nebo léčivými přípravky, s výjimkou dodaného rozpouštědla.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po rekonstituci přiloženým rozpouštědlem musí být přípravek Qdenga použit okamžitě.

Pokud není přípravek Qdenga použit okamžitě, musí být použit do 2 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 hodin při pokojové teplotě (až do 32,5 °C) od okamžiku rekonstituce vakcíny v injekční lahvičce. Po uplynutí této doby musí být vakcína zlikvidována. Nevracejte ji do chladničky.

Z mikrobiologického hlediska má být vakcína Qdenga použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu.

Podmínky uchovávání přípravku Qdenga po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Qdenga prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:

- Prášek (1 dávka) ve skleněné injekční lahvičce (sklo třídy I), se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem se zeleným odtrhovacím plastovým víčkem + 0,5 ml rozpouštědla (1 dávka) ve skleněné injekční lahvičce (sklo třídy I), se zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s fialovým odtrhovacím plastovým víčkem

Velikost balení 1 nebo 10.

Qdenga prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

- Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce (sklo třídy I), se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem se zeleným odtrhovacím plastovým víčkem + 0,5 ml rozpouštědla (1 dávka) v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I), s pístovou zátkou (bromobutyl) a krytem hrotu (polypropylen), se 2 samostatnými injekčními jehlami

Velikost balení 1 nebo 5.

- Prášek (1 dávka) v injekční lahvičce (sklo třídy I), se zátkou (butylová pryž) a hliníkovým uzávěrem se zeleným odtrhovacím plastovým víčkem + 0,5 ml rozpouštědla (1 dávka) v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I), s pístovou zátkou (bromobutyl) a krytem hrotu (polypropylen), bez injekčních jehel

Velikost balení 1 nebo 5.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

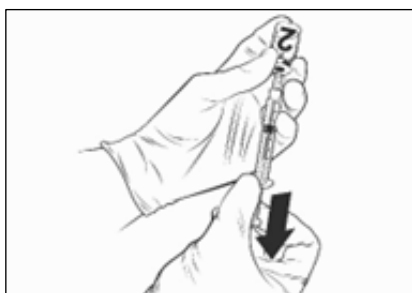
Návod k rekonstituci vakcíny rozpouštědlem dodaným v injekční lahvičce

Přípravek Qdenga je 2složková vakcína, která se skládá z injekční lahvičky obsahující lyofilizovanou vakcínu a injekční lahvičky obsahující rozpouštědlo. Před podáním se musí lyofilizovaná vakcína rekonstituovat rozpouštědlem.

Pro rekonstituci a injekční podání přípravku Qdenga používejte pouze sterilní injekční stříkačky. Vakcína Qdenga se nesmí mísit s jinými vakcínami ve stejné injekční stříkačce.

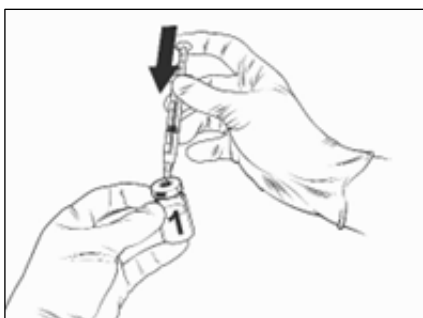
Pro rekonstituci vakcíny Qdenga používejte pouze rozpouštědlo (0,22% roztok chloridu sodného) dodané s vakcínou, protože neobsahuje konzervační látky ani jiné antivirotické látky. Je třeba se vyvarovat kontaktu s konzervačními látkami, antiseptiky, detergenty a jinými látkami s antivirotickým účinkem, protože mohou inaktivovat vakcínu.

Vyjměte injekční lahvičky s vakcínou a rozpouštědlem z chladničky a ponechejte je přibližně 15 minut při pokojové teplotě.



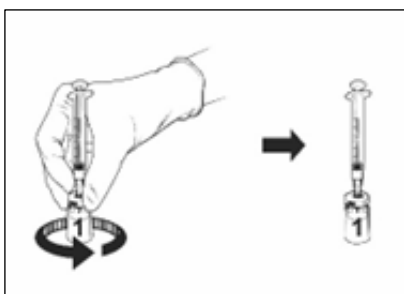
**Injekční lahvička
s rozpouštědlem**

- Odstraňte víčka z obou injekčních lahviček a očistěte povrch zátek na horní straně injekčních lahviček alkoholovým tampónem.
- Nasaďte sterilní injekční jehlu na sterilní 1ml injekční stříkačku a zasuňte jehlu do injekční lahvičky s rozpouštědlem. Doporučuje se jehla velikosti 23G.
- Pomalu stlačte píst injekční stříkačky zcela dolů.
- Obraťte injekční lahvičku dnem vzhůru, odeberte celý obsah injekční lahvičky a vytahujte píst až na objem 0,75 ml. Uvnitř injekční stříkačky by měla být vidět bublina.
- Převraťte injekční stříkačku tak, aby bublina vystoupala zpět k pístu.



**Injekční lahvička s lyofilizovanou
vakcínou**

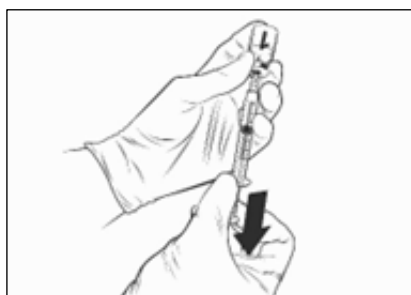
- Zasuňte jehlu nasazenou na injekční stříkačce do injekční lahvičky s lyofilizovanou vakcínou.
- Nasměřujte tok rozpouštědla směrem ke straně injekční lahvičky a pomalu stlačujte píst, aby se snížilo riziko tvorby bublin.



Rekonstituovaná vakcína

- Sejměte prst z pístu a postavte sestavu na rovný povrch, opatrně otáčejte injekční lahvičkou s nasazenou sestavou injekční stříkačky s jehlou oběma směry.
- **NEPROTŘEPÁVEJTE.** V rekonstituovaném přípravku se může tvořit pěna a bubliny.
- Nechte injekční lahvičku a sestavu injekční stříkačky chvíli stát, dokud roztok nebude čirý. To trvá asi 30–60 sekund.

Po rekonstituci má být výsledný roztok čirý, bezbarvý až světle nažloutlý a v podstatě bez cizích částic. Vakcínu zlikvidujte, pokud jsou v ni přítomny částice a/nebo pokud změnila barvu.



Rekonstituovaná vakcína

- Odeberte celý objem rekonstituovaného roztoku přípravku Qdenga za použití stejné injekční stříkačky, dokud se v injekční stříkačce neobjeví vzduchová bublina.
- Vyjměte sestavu injekční stříkačky s jehlou z injekční lahvičky.
- Držte injekční stříkačku s jehlou směrem vzhůru, poklepejte ze strany na injekční stříkačku, aby vzduchová bublina vystoupala nahoru. Vyhod'te připojenou jehlu a nahrad'te ji novou sterilní injekční jehlou. Vytlačujte vzduchovou bublinu, dokud se na špičce jehly neobjeví malá kapka tekutiny. Doporučuje se jehla 25G 16 mm.
- Přípravek Qdenga je připraven k podání subkutánní injekcí.

Po rekonstituci se má vakcína Qdenga ihned použít. Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 hodin při pokojové teplotě (až do 32,5 °C) od okamžiku rekonstituce vakcíny v injekční lahvičce. Po uplynutí této doby musí být vakcína zlikvidována. Nevracejte ji do chladničky. Z mikrobiologického hlediska má být vakcína Qdenga použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Návod k rekonstituci vakcíny rozpouštědlem dodaným v předplněné injekční stříkačce

Přípravek Qdenga je 2složková vakcína, která se skládá z injekční lahvičky obsahující lyofilizovanou vakcínu a předplněné injekční stříkačky obsahující rozpouštědlo. Před podáním se musí lyofilizovaná vakcína rekonstituovat rozpouštědlem.

Vakcína Qdenga se nesmí mísit s jinými vakcínami ve stejné injekční stříkačce.

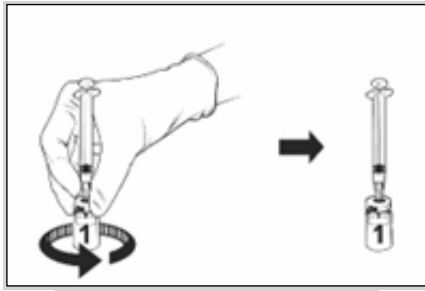
Pro rekonstituci vakcíny Qdenga používejte pouze rozpouštědlo (0,22% roztok chloridu sodného) v předplněné injekční stříkačce dodané s vakcínou, protože neobsahuje konzervační látky ani jiné antivirotické látky. Je třeba se vyvarovat kontaktu s konzervačními látkami, antiseptiky, detergenty a jinými látkami s antivirotickým účinkem, protože mohou inaktivovat vakcínu.

Vyjměte injekční lahvičku s vakcínou a předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem z chladničky a ponechte je přibližně 15 minut při pokojové teplotě.



Injekční lahvička s lyofilizovanou vakcínou

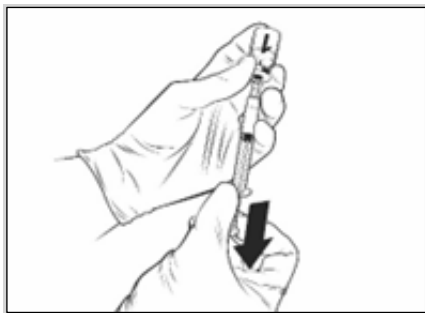
- Sejměte víčko z injekční lahvičky s vakcínou a očistěte povrch zátky na horní straně injekční lahvičky alkoholovým tampónem.
- Nasaďte sterilní injekční jehlu na předplněnou injekční stříkačku a zasuňte jehlu do injekční lahvičky s vakcínou. Doporučuje se jehla velikosti 23G.
- Nasměrujte tok rozpouštědla směrem ke straně injekční lahvičky a pomalu stlačujte píst, aby se snížilo riziko tvorby bublin.



Rekonstituovaná vakcína

- Sejměte prst z pístu a postavte sestavu na rovný povrch, opatrně otáčejte injekční lahvičkou s nasazenou sestavou injekční stříkačky s jehlou oběma směry.
- **NEPOTŘEPÁVEJTE.** V rekonstituovaném přípravku se může tvořit pěna a bubliny.
- Nechte injekční lahvičku a sestavu injekční stříkačky chvíli stát, dokud roztok nebude čirý. To trvá asi 30–60 sekund.

Po rekonstituci má být výsledný roztok čirý, bezbarvý až světle nažloutlý a v podstatě bez cizích částic. Vakcínu zlikvidujte, pokud jsou v ní přítomny částice a/nebo pokud změnila barvu.



Rekonstituovaná vakcína

- Odeberte celý objem rekonstituovaného roztoku přípravku Qdenga za použití stejné injekční stříkačky, dokud se v injekční stříkačce neobjeví vzduchová bublina.
- Vyjměte sestavu injekční stříkačky s jehlou z injekční lahvičky. Držte injekční stříkačku s jehlou směrem vzhůru, poklepejte ze strany na injekční stříkačku, aby vzduchová bublina vystoupala nahoru. Vyhod'te připojenou jehlu a nahrad'te ji novou sterilní injekční jehlou. Vytlačujte vzduchovou bublinu, dokud se na špičce jehly neobjeví malá kapka tekutiny. Doporučuje se jehla 25G 16 mm.
- Přípravek Qdenga je připraven k podání subkutánní injekcí.

Po rekonstituci se má vakcína Qdenga ihned použít. Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 hodin při pokojové teplotě (až do 32,5 °C) od okamžiku rekonstituce vakcíny v injekční lahvičce. Po uplynutí této doby musí být vakcína zlikvidována. Nevracejte ji do chladničky. Z mikrobiologického hlediska má být vakcína Qdenga použita okamžitě. Pokud není použita okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1699/001
EU/1/22/1699/002
EU/1/22/1699/003
EU/1/22/1699/004
EU/1/22/1699/005
EU/1/22/1699/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2022

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