

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IXIARO, sospensione iniettabile
Vaccino dell'encefalite giapponese (inattivato adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) di IXIARO contiene:
ceppo SA₁₄-14-2 del virus dell'encefalite giapponese (inattivato)^{1,2} 6 microgrammi³
corrispondenti a una potenza di ≤ 460 ng ED₅₀

¹ coltivato su cellule Vero

² adsorbito su idrossido di alluminio, idratato

³ contenuto proteico totale

0,25 milligrammi Al³⁺

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Liquido limpido con un precipitato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IXIARO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'encefalite giapponese nei pazienti adulti.

L'utilizzo di IXIARO è consigliato in soggetti a rischio di esposizione in previsione di un viaggio o a causa del loro lavoro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti

La vaccinazione primaria consiste in due dosi separate da 0,5 ml ciascuna, somministrate in conformità con il seguente calendario vaccinale:

Prima dose il giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

Si raccomanda che i vaccinati che hanno ricevuto la prima dose di IXIARO completino il ciclo vaccinale primario con 2 dosi di IXIARO.

Se l'immunizzazione primaria di due iniezioni non è completata, potrebbe non essere raggiunta la protezione completa contro la malattia. In base ad alcuni dati, una seconda iniezione somministrata fino a 11 mesi dopo la prima dose provoca elevati tassi di sieroconversione (vedere paragrafo 5.1).

Dose di richiamo

Una dose di richiamo (terza dose) va somministrata entro il secondo anno (cioè a 12 - 24 mesi) dall'immunizzazione primaria raccomandata, prima della potenziale nuova esposizione a JEV. Le persone a rischio continuo di contrarre l'encefalite giapponese (personale di laboratorio o persone residenti in aree endemiche) devono ricevere una dose di richiamo al mese 12 dall'immunizzazione primaria (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati sulla necessità di ulteriori dosi di richiamo.

Pazienti pediatrici

L'uso di IXIARO non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di informazioni sulla sua sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare nel muscolo deltoide. Il vaccino non deve essere mai iniettato per via intravascolare.

In casi eccezionali IXIARO può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti con trombocitopenia o disturbi della coagulazione, onde evitare il rischio di emorragie dopo l'iniezione intramuscolare. La somministrazione sottocutanea può determinare una risposta subottimale al vaccino (vedere paragrafo 4.4). Si noti, tuttavia, che non esistono dati clinici che confermano l'efficacia della somministrazione per via sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti o a eventuali residui (per esempio, protamina solfato).

Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che hanno sviluppato reazioni di ipersensibilità dopo l'iniezione della prima dose.

La somministrazione del vaccino deve essere posticipata nei pazienti in grave stato febbrile acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento e monitoraggio medico deve essere sempre disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino.

In nessuna circostanza IXIARO dev'essere iniettato per via intravascolare.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con IXIARO potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

IXIARO non protegge il paziente da encefaliti causate da altri microrganismi.

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino non dev'essere somministrato per via intramuscolare a soggetti affetti da trombocitopenia, emofilia o altri disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.2).

A distanza di 10 giorni dalla prima vaccinazione è stato osservato un tasso di sieroconversione del 29,4%; dopo una settimana dalla somministrazione della seconda dose si è riscontrato un tasso di sieroconversione del 97,3%. Di conseguenza, l'immunizzazione primaria dev'essere completata almeno una settimana prima dell'eventuale esposizione al virus dell'encefalite giapponese (JEV).

La protezione nei confronti dell'encefalite giapponese non è assicurata fino a quando non è stata ricevuta la seconda dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nell'ambito di uno studio clinico è stata valutata la somministrazione contemporanea di IXIARO con un vaccino inattivato dell'epatite A. Non si è riscontrata un'interferenza con la risposta immunitaria, rispettivamente, al virus dell'encefalite giapponese (JEV) e al virus dell'epatite A (HAV).

La somministrazione contemporanea di IXIARO e del vaccino per l'epatite A ha dimostrato di non essere inferiore alle singole vaccinazioni per quel che riguarda sia la media geometrica dei titoli (GMT) dell'anticorpo neutralizzante nei confronti del JEV e dell'anticorpo anti-HAV, sia i tassi di sieroconversione (vedere paragrafo 5.1).

Non vi è stato alcun aumento statisticamente significativo del numero di reazioni avverse di tipo sistemico o nel punto di iniezione nei soggetti che sono stati sottoposti alla concomitante vaccinazione con IXIARO e con il vaccino dell'epatite A rispetto a quelli che hanno ricevuto soltanto IXIARO o il vaccino dell'epatite A.

Nei pazienti in terapia immunosoppressiva o nei pazienti affetti da immunodeficienza può non essere ottenuta un'adeguata risposta immunitaria.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono soltanto informazioni limitate relative all'uso di IXIARO in donne in gravidanza o in allattamento. Dagli studi condotti su animali sono stati ottenuti risultati di rilevanza clinica incerta (vedere paragrafo 5.3). L'utilizzo di IXIARO in gravidanza e durante l'allattamento dev'essere evitato in via precauzionale.

Allattamento

Non è noto se IXIARO sia presente nel latte materno.

Non sono previste ripercussioni sul neonato/infante allattato, data la trascurabile esposizione sistemica al vaccino della donna che allatta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del vaccino è stata valutata in vari studi clinici controllati e non controllati, cui hanno partecipato 4.043 soggetti adulti sani hanno ricevuto IXIARO.

Si possono prevedere reazioni avverse nel 40% circa dei soggetti trattati. Tali reazioni si verificano solitamente entro i primi tre giorni dalla somministrazione del vaccino, sono in genere di grado lieve e scompaiono nel giro di qualche giorno. Tra la prima e la seconda dose, o dopo una dose di richiamo, non è stato osservato un aumento del numero di reazioni avverse.

Le reazioni avverse più frequenti sono cefalea e mialgia, che sono state riferite, rispettivamente, da circa il 20% e il 13% dei soggetti.

Le reazioni avverse sono classificate in base alle seguenti frequenze:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: da $\geq 1/100$ fino a $< 1/10$

Non comune: da $\geq 1/1\,000$ fino a $< 1/100$

Rara: da $\geq 1/10\,000$ fino a $< 1/1\,000$

Molto rara: $< 1/10\,000$, non nota (impossibile determinarne la frequenza sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Non comuni: nasofaringite, rinite

Alterazioni di sangue e sistema linfatico

Non comuni: linfadenopatia

Rari: trombocitopenia

Alterazioni del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Non comuni: emicrania, capogiri

Rari: parestesie, neurite

Alterazioni di orecchio e labirinto

Non comuni: vertigini

Patologie cardiache

Rari: palpitazioni, tachicardia

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Rari: dispnea

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea

Non comuni: vomito, diarrea, dolori addominali

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash, prurito

Rare: orticaria, eritema

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo

Molto comuni: mialgia

Non comuni: rigidità muscoloscheletrica

Rari: dolore alle estremità, artralgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: sito di iniezione: dolore, tensione

Comuni: astenia, malattia simil-influenzale, piressia, sito di iniezione: eritema, indurimento, gonfiore, prurito

Non comuni: brividi, malessere, sito di iniezione: ematoma

Rari: edema periferico

Indagini diagnostiche

Non comuni: aumento degli enzimi epatici

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini per l'encefalite. Codice ATC: J07BA02

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dei vaccini per l'encefalite giapponese (JE) non è del tutto noto. Studi sugli animali hanno dimostrato che il vaccino stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi contro il virus dell'encefalite giapponese che, il più delle volte, sono protettivi. Studi di infezione sperimentale sono stati effettuati su topi trattati con antisieri umani di IXIARO. Questi studi hanno dimostrato che quasi tutti i topi con un titolo di almeno 1:10 al test di neutralizzazione della riduzione di placca erano protetti da un'infezione letale provocata con virus dell'encefalite giapponese.

Studi clinici

Non sono stati effettuati studi prospettici sull'efficacia. L'immunogenicità di IXIARO è stata studiata in circa 2.228 soggetti adulti sani inclusi in sette studi clinici controllati randomizzati e in tre non controllati. L'immunogenicità del vaccino è stata valutata in uno studio clinico randomizzato con controllo attivo, con osservatore cieco multicentrico in fase 3, cui hanno partecipato 867 soggetti sani di entrambi i sessi, ai quali è stato somministrato IXIARO o il vaccino per la JEV autorizzato negli Stati Uniti, JE-VAX (con il seguente protocollo vaccinale: 0, 7 e 28, iniezione sottocutanea). I due endpoint coprimari erano il tasso di sieroconversione (titolo anticorpale anti-JEV $\geq 1:10$) e la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) in 56^a giornata, valutata da un test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT) sull'intera popolazione studiata.

In 56^a giornata la percentuale di soggetti che avevano avuto sieroconversione era simile in entrambi i gruppi (96,4% rispetto a 93,8% per IXIARO e JE-VAX, rispettivamente). La GMT era salita in 56^a giornata a 243,6 per IXIARO e a 102,0 per JE-VAX, rispettivamente. Le risposte immunitarie ottenute da IXIARO non erano inferiori a quelle indotte da JE-VAX (Tabella 1).

Tabella 1: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli di IXIARO e JE-VAX nella popolazione Per Protocol (PP, ossia tutti i soggetti completamente vaccinati). I titoli degli anticorpi neutralizzanti nei confronti del JEV sono stati misurati contro il ceppo SA₁₄-14-2 del JEV.

Tasso di sieroconversione		
Riferimento temporale	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Visita 0 (Screening)	0	0
Visita 3 (giorno 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visita 4 (giorno 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Media geometrica dei titoli (tramite test di neutralizzazione della riduzione di placca)		
Riferimento temporale	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Visita 0 (Screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visita 3 (giorno 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visita 4 (giorno 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

In questo studio con controllo attivo l'effetto dell'età sulla risposta immunitaria a IXIARO e JE-VAX è stato valutato come endpoint secondario, confrontando i soggetti di età superiore ai 50 anni (N=262, età media 59,8) con quelli di età inferiore ai 50 anni (N=605, età media 33,9).

Non si è rilevata alcuna differenza significativa fra i tassi di sieroconversione di IXIARO e JE-VAX nei soggetti di età <50 anni rispetto ai pazienti di età ≥50 anni in 28^a o in 56^a giornata dopo la vaccinazione. La media geometrica dei titoli era significativamente più alta in 28^a giornata nei soggetti di età <50 anni rispetto a quelli di età ≥50 anni nel gruppo trattato con JE-VAX (80,9 rispetto a 45,9, p=0,0236), ma in 56^a giornata non sono state riscontrate differenze significative per questo gruppo di trattamento. L'età non ha influito in maniera significativa sulla media geometrica dei titoli nel gruppo cui è stato somministrato IXIARO. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nei due gruppi di trattamento fra i tassi di sieroconversione nei soggetti di età <50 anni rispetto ai pazienti di età ≥50 anni in 28^a o in 56^a giornata.

Persistenza anticorpale

La persistenza anticorpale è stata valutata in uno studio clinico di follow-up non controllato di fase 3, arruolando soggetti che avevano completato due studi cardine e che avevano ricevuto almeno una dose di IXIARO. L'immunogenicità a lungo termine di IXIARO è stata valutata in un sottogruppo di 181 soggetti fino a 24 mesi (popolazione Intent-To-Treat, ITT) e in 152 soggetti fino al mese 36 dalla prima vaccinazione con IXIARO.

I tassi di soggetti con PRNT₅₀ ≥ 1:10 e GMT a 2, 6, 12, 24 e 36 mesi sono riassunti nella Tabella 2 per la popolazione ITT.

Tabella 2: Tassi dei soggetti con PRNT₅₀ ≥ 1:10 e media geometrica dei titoli (GMT) a 2, 6, 12, 24 e 36 mesi dopo la vaccinazione con IXIARO (popolazione ITT)

Tassi dei soggetti con PRNT ₅₀ ≥ 1:10			GMT	
Tempo	% (n/N)	Intervallo di confidenza 95%	GMT (N)	Intervallo di confidenza 95%
Mese 2	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
Mese 6	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
Mese 12	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
Mese 24	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
Mese 36	84,9 (129/152)	[78,32, 89,70]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

La diminuzione osservata della GMT è quella attesa ed è in linea con i dati degli altri vaccini inattivati per l'encefalite giapponese.

In un altro studio di follow-up, di fase 3, in aperto, è stata determinata la persistenza degli anticorpi fino a 24 mesi dopo la vaccinazione primaria. In questo studio di follow-up sono stati inclusi in totale 116 soggetti che avevano ricevuto il programma primario di IXIARO. Percentuali dei soggetti con PRNT₅₀ ≥ 1:10 erano dell'82,8% (IC 95%: 74,9, 88,6, N=116) al mese 6 e del 58,3% al mese 12 (IC 95%: 49,1, 66,9, N=115). Al mese 24, il 48,3% (IC 95%: 39,4, 57,3, N=116) dei soggetti che avevano completato l'immunizzazione primaria raccomandata aveva ancora titoli di PRNT₅₀ ≥ 1:10. La GMT in questi soggetti era di 16,2 (IC 95%: 13,8, 19,0) al mese 24.

Immunizzazione di richiamo

In uno studio non controllato, di fase 3, in aperto, è stata somministrata una singola dose di richiamo da 6 mcg di IXIARO al mese 15 dall'immunizzazione primaria. Tutti e 198 i soggetti stati inclusi nelle popolazioni ITT e di sicurezza.

I tassi dei soggetti con PRNT₅₀ ≥ 1:10 e la GMT nel corso del tempo sono riassunti nella tabella 3:

Tabella 3: Tassi dei soggetti con $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ e GMT prima e ai mesi 1, 6 e 12, dopo somministrazione di una singola dose di richiamo da 6 mcg nei soggetti, a 15 mesi dopo l'immunizzazione primaria raccomandata con IXIARO (popolazione ITT)

	Tasso dei soggetti con $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$		GMT	
		IC 95%		IC 95%
Pre-richiamo, giorno 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Giorno 28 (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091, 3]
Mese 6 (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
Mese 12 (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Immunizzazione primaria incompleta

L'immunogenicità delle dosi di richiamo è stata determinata anche nello studio che ha esaminato la persistenza dell'immunità dopo differenti regimi di immunizzazione primaria (2x6 mcg: N=116, 1x12 mcg: N=116 o 1x6 mcg: N=117). Una singola dose di richiamo da 6 mcg è stata somministrata a 11 o 23 mesi dopo la prima dose nei soggetti accertati sieronegativi (titoli di $\text{PRNT}_{50} < 1:10$) al mese 6 e/o al mese 12 dopo l'immunizzazione primaria. I risultati indicano che la seconda iniezione della serie di immunizzazione primaria può essere somministrata fino a 11 mesi dopo la prima dose. Le risposte immunitarie a ulteriori dosi in differenti momenti dopo l'immunizzazione primaria completa o incompleta sono illustrati nella tabella 4.

Tabella 4: SCR e GMT a quattro settimane dopo una singola dose di richiamo da 6 mcg somministrata nei soggetti con $\text{PRNT}_{50} < 1:10$ ($\text{PRNT}_{50} < 1:10$ significa che un soggetto non è più sieroprotetto) al mese 11 o al mese 23 dalla immunizzazione primaria raccomandata (2x6 mcg) o dalla immunizzazione primaria incompleta (1x6 mcg) con IXIARO (popolazione ITT)

	(n / N)	SCR	GMT	[IC 95%]
Richiamo dopo immunizzazione primaria raccomandata (2x6 mcg)				
Richiamo al mese 11	(17 / 17)	100%	673,6	[378,7, 1198,2]
Richiamo al mese 23	(27 / 27)	100%	2536,7	[1467,7, 4384]
Seconda dose dopo immunizzazione primaria incompleta (1x6 mcg)				
Seconda dose al mese 11	(99 / 100)	99%	504,3	[367,3, 692,3]
Seconda dose al mese 23	(5 / 5)	100%	571,4	[88,2, 3702,9]

Uso concomitante

L'uso concomitante di IXIARO con il vaccino inattivato (HAVRIX 1440) per il virus dell'epatite A (HAV) è stato esaminato nell'ambito di uno studio clinico. Non è stata riscontrata interferenza con la risposta immunitaria rispettivamente al virus dell'encefalite giapponese e al virus dell'epatite A. La somministrazione concomitante di IXIARO e di vaccino inattivato per l'epatite A ha dimostrato di non essere inferiore alle singole vaccinazioni per quel che riguarda sia la GMT dell'anticorpo neutralizzante il virus dell'encefalite giapponese e dell'anticorpo dell'HAV, sia i tassi di sieroconversione di entrambi i tipi di anticorpi (Tabella 5).

Tabella 5: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo neutralizzante il JEV in 56^a giornata e tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo dell'HAV in 28^a giornata nella popolazione PP

Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo neutralizzante il JEV in 56 ^a giornata			
	% con SCR	GMT	95% CI
Gruppo C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Gruppo A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo dell'HAV in 28 ^a giornata			
	% con SCR	GMT	95% IC
Gruppo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Gruppo B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici sulla tossicità sono limitati.

In uno studio sulla tossicità riproduttiva e sulla tossicità pre- e postnatale non è stato riscontrato alcun effetto correlato al vaccino su riproduzione, peso fetale, sopravvivenza e sviluppo della prole.

Tuttavia, nel gruppo che aveva ricevuto due dosi è stata osservata un'ossificazione incompleta di parti dello scheletro, che invece non si è verificata nel gruppo che aveva ricevuto tre dosi. Al momento è difficile spiegare se questo fenomeno sia legato o meno al trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione salina tampone fosfato composta da:

Sodio cloruro
 Potassio diidrogeno fosfato
 Disodio idrogeno fosfato
 Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (in vetro di tipo I) con un blocca-pistone (elastomero clorobutile). Confezione formata da 1 siringa, con o senza ago separato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non usare se la pellicola protettiva del blister non è intatta o se la confezione è danneggiata.

A seguito della conservazione si potrà osservare un lieve deposito bianco con un chiaro sovranatante incolore. La siringa preriempita è pronta per l'uso. Se la confezione non contiene aghi, usare un ago sterile. Per attaccare l'ago luer, rimuovere il cappuccio della punta della siringa ruotandolo delicatamente. **Non cercare di staccare bruscamente o di tirare via la punta, poiché questo potrebbe danneggiare la siringa.**

Agitare prima dell'uso. È necessaria un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso per mantenere in sospensione il vaccino. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Prima di agitare, IXIARO si presenta come un liquido trasparente con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido o sospensione bianca, opalescente. Il vaccino deve essere sottoposto a ispezione visiva per rilevare eventuale particolato o decolorazione prima della somministrazione. Scartare il prodotto se sono presenti particolati o se appare scolorito o se la siringa appare materialmente danneggiata.

Il prodotto non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità delle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienna
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 039220025/E AIC 039220013/E
EU/1/08/501/002 EU/1/08/501/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>