

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1.

Posologia

Adulti ed anziani

Una dose di 0,5 ml a una determinata data.

Una seconda dose di vaccino deve essere somministrata dopo un intervallo di almeno tre settimane.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni

Non sono disponibili dati nei bambini o negli adolescenti. Tuttavia, nei casi in cui la vaccinazione sia considerata necessaria, l'esperienza con vaccini simili suggerisce che può essere appropriato un dosaggio in accordo alla dose negli adulti.

Il dosaggio utilizzato deve tenere in considerazione l'entità dei dati e delle caratteristiche patologiche dell'attuale influenza pandemica.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

La vaccinazione non è al momento raccomandata in questo gruppo di età.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Celvapan completino il programma di vaccinazione con Celvapan (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

L'immunizzazione deve essere eseguita tramite iniezione intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide o nel distretto anterolaterale della coscia, a seconda della massa muscolare.

4.3 Controindicazioni

Precedente reazione anafilattica (con pericolo di vita) ad uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino o a suoi residui in tracce (ad es. formaldeide, benzonasi, saccarosio). Se la vaccinazione è considerata necessaria, devono essere immediatamente disponibili le attrezzature per la rianimazione in caso di necessità.

Vedere paragrafo 4.4 per avvertenze speciali e speciali precauzioni di impiego.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

È necessario prestare attenzione in caso di somministrazione del vaccino a soggetti con ipersensibilità nota (reazioni diverse dall'anafilassi) al principio o ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti e a residui in tracce quali formaldeide, benzonasi o saccarosio.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriata nei rari casi di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Se la situazione di pandemia lo consente, l'immunizzazione deve essere rimandata nei pazienti con grave affezione febbrile o infezione acuta.

Celvapan non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Non esistono dati circa la somministrazione di Celvapan per via sottocutanea. Pertanto, gli operatori sanitari sono tenuti a valutare i benefici e i potenziali rischi legati alla somministrazione del vaccino nelle persone affette da trombocitopenia o qualsiasi disturbo emorragico che presenti controindicazione a iniezione intramuscolare, se non dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio relativamente al rischio di emorragia.

Nei pazienti con immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale può essere insufficiente.

Non tutti i vaccinati potrebbero manifestare una risposta immunitaria protettiva (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia che supportino l'intercambiabilità di Celvapan con altri vaccini pandemici H1N1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono dati circa la co-somministrazione di Celvapan con altri vaccini. Se tuttavia viene presa in considerazione la co-somministrazione con un altro vaccino, l'immunizzazione deve essere eseguita in arti differenti. Deve essere noto che le reazioni avverse possono essere potenziate.

La risposta immunologica può essere ridotta se il paziente riceve un trattamento immunosoppressivo.

A seguito della vaccinazione influenzale, si possono ottenere risultati falsi positivi in test sierologici condotti con il metodo ELISA per il rilevamento degli anticorpi del virus-1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1), del virus dell'epatite C e soprattutto dell'HTLV-1. In questi casi, il metodo Western Blot è negativo. Questi risultati falsi positivi transitori possono essere dovuti alla produzione delle IgM in risposta al vaccino.

4.6 Gravidanza e allattamento

Attualmente non vi sono dati disponibili sull'uso di Celvapan in gravidanza. Dati relativi alla vaccinazione di donne in gravidanza con differenti vaccini stagionali inattivati non adiuvati non suggeriscono malformazioni, né tossicità fetale o neonatale.

Gli studi su animali con Celvapan non indicano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Se ritenuto necessario, l'uso di Celvapan può essere preso in considerazione durante la gravidanza, tenendo in considerazione le raccomandazioni ufficiali.

Celvapan può essere usato nelle donne che allattano al seno.

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

Alcuni effetti indesiderati indicati nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono condizionare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

In studi clinici con vaccino mock-up costituito con un ceppo vaccinale H5N1 (vedere paragrafo 5.1) su 606 soggetti (326 con un'età compresa tra i 18 e i 59 anni e 280 di età uguale o superiore ai 60 anni), lo sperimentatore ha indicato come potenzialmente correlati i seguenti effetti indesiderati. La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve, di breve durata e qualitativamente simile alle reazioni indotte dai vaccini influenzali. Dopo la seconda dose di vaccino si sono verificate meno reazioni che dopo la prima dose. La reazione avversa manifestatasi più di frequente è stata dolore della sede d'iniezione, generalmente lieve.

Gli effetti indesiderati risultanti dagli studi clinici condotti con vaccino mock-up sono elencati di seguito (vedere paragrafo 5.1 per maggiori informazioni sui vaccini mock-up).

Le reazioni avverse sono elencate secondo il seguente ordine di frequenza.

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Comuni: rinofaringite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: linfadenopatia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia, agitazione

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, capogiri

Non comuni: sonnolenza, disestesia

Patologie dell'occhio

Non comuni: congiuntivite

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comuni: vertigini

Non comuni: improvvisa perdita dell'udito

Patologie vascolari

Non comuni: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: dolore faringolaringeo

Non comuni: dispnea, tosse, rinorrea, congestione nasale

Patologie gastrointestinali

Non comuni: sintomi gastrointestinali (quali nausea, vomito, diarrea e dolore alla parte superiore dell'addome)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: iperidrosi

Non comuni: eruzioni, prurito, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: dolore alla sede d'iniezione

Comuni: piressia, brividi, spossatezza, malessere, indurimento, eritema, gonfiore ed emorragia nella sede d'iniezione

Non comuni: irritazione alla sede d'iniezione

Sorveglianza postmarketing

Per i vaccini cell-based, non sono attualmente disponibili dati relativi alla sorveglianza postmarketing. A seguito della sorveglianza postmarketing dei vaccini interpandemici trivalenti coltivati su uova, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi:

Non comuni:

Reazioni cutanee generalizzate, orticaria ed eruzione cutanea non specificata.

Rare:

Nevralgia, parestesia, convulsioni, trombocitopenia transitoria.
Sono state osservate reazioni allergiche, in casi rari con shock.

Molto rare:

Vasculite con transitorio coinvolgimento renale.
Disturbi neurologici, come encefalomyelite, neurite e sindrome di Guillain Barré.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini influenzali, codice ATC J07BB01

Questo medicinale è stato autorizzato in “Circostanze Eccezionali”. L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà regolarmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Questo paragrafo descrive l’esperienza clinica ottenuta con vaccini mock-up costituiti con un ceppo H5N1 dopo somministrazione di due dosi.

I vaccini mock-up contengono antigeni influenzali differenti da quelli presenti nei virus influenzali attualmente circolanti. Tali antigeni possono essere considerati antigeni “nuovi” e con essi è possibile simulare una situazione nella quale la popolazione target per la vaccinazione è immunologicamente naïve. I dati ottenuti con il vaccino mock-up saranno di sostegno alla strategia di vaccinazione che verosimilmente sarà utilizzata per il vaccino pandemico: i dati clinici di immunogenicità, sicurezza e reattogenicità ottenuti con i vaccini mock-up sono rilevanti per i vaccini pandemici.

Risposta immunitaria al ceppo A/Vietnam/1203/2004

Due studi clinici hanno valutato l’immunogenicità del vaccino non adiuvato contenente 7,5 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1203/2004 in adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (N=312) e in soggetti anziani di età uguale o superiore ai 60 anni (N=272), seguendo uno schema di somministrazione di 0,21 giorni.

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di sieroprotezione, il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi anti-HA, determinati tramite single radial haemolysis (SRH), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti anziani di età uguale o superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test SRH	18-59 anni		60 anni e oltre	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroprotezione*	55,5%	65,4%	57,9%	67,7%
Tasso di sieroconversione*	51,3%	62,1%	52,4%	62,4%
Fattore di sieroconversione***	3,7	4,8	3,6	4,6

* Area SRH ≥ 25 mm²

** area SRH ≥ 25 mm² (con campione basale negativo) o aumento del 50% nell'area SRH con campione basale > 4 mm²

*** aumento delle medie geometriche

In seguito a vaccinazione primaria, il tasso di soggetti con titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione determinati mediante il test di microneutralizzazione (MN), in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 59 anni e in soggetti anziani di età uguale o superiore ai 60 anni, sono stati i seguenti:

Test di microneutralizzazione	18-59 anni		60 anni e oltre	
	21 giorni dopo		21 giorni dopo	
	Prima dose	Seconda dose	Prima dose	Seconda dose
Tasso di sieroneutralizzazione*	49,4%	73,0%	54,4%	74,1%
Tasso di sieroconversione**	39,1%	61,9%	14,3%	26,7%
Fattore di sieroconversione***	3,4	4,7	2,1	2,8

* titolo MN ≥ 20

** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN

*** aumento delle medie geometriche

Risposta immunitaria cross-reattiva ai ceppi H5N1 correlati

Nello studio di fase 3 su soggetti adulti (N=265) e anziani (N=270) in seguito a vaccinazione con il vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione (titolo ≥ 20) è stato il seguente:

Testati rispetto a	18-59 anni		60 anni e oltre	
	Giorno 42 ^a	Giorno 180	Giorno 42 ^a	Giorno 180
	Ceppo A/Indonesia/05/2005			
Tasso di sieroneutralizzazione*	35,1%	14,4%	54,8%	28,0%

* Titolo MN ≥ 20

^a 21 giorni dopo la seconda dose

In uno studio di dose-finding in adulti di età compresa tra i 18 e i 45 anni, teso a indagare i vari livelli di dose di formulazioni adiuvate e non adiuvate del vaccino di ceppo A/Vietnam/1203/2004, il tasso di soggetti con titolazioni di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 , il tasso di sieroconversione e il fattore di sieroconversione degli anticorpi cross-neutralizzanti, determinati mediante microneutralizzazione in soggetti che avevano ricevuto la formulazione da 7,5 µg non-adiuvata (N=42), erano i seguenti:

Testati rispetto a	Ceppo A/Indonesia/05/2005	
	Giorno 42 ^a	Giorno 180
Tasso di sieroneutralizzazione*	45,2%	33,3%
Tasso di sieroconversione**	31,0%	21,4%
Fattore di sieroconversione***	3,2	2,5

* Titolo MN ≥ 20
** aumento ≥ 4 volte nel titolo MN
*** aumento delle medie geometriche
^a 21 giorni dopo la seconda dose

Persistenza degli anticorpi e vaccinazione di richiamo con ceppi omologhi ed eterologhi di vaccino

La persistenza degli anticorpi in seguito a vaccinazione con il vaccino non adiuvato contenente 7,5 µg di HA derivato dal ceppo A/Vietnam/1203/2004 è stata valutata nel corso di due studi clinici in soggetti adulti di età compresa tra i 18 e i 59 anni (N=285) e in uno studio clinico su soggetti anziani di 60 anni e oltre (N=258) fino a 6 mesi dopo l'inizio della serie di vaccinazioni primarie. I risultati indicano una riduzione generale dei livelli di anticorpi nel tempo. I dati su punti temporali successivi (mesi 12 e 24) non sono ancora disponibili.

Tasso di sieroprotezione*/sieroneutralizzazione**	18 – 59 anni		60 anni e oltre	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
Mese 6	28,1%	37,9%	26,7%	40,5%

* area SRH ≥ 25 mm²
** titolo MN ≥ 20

Ad oggi, nello studio di fase 3, 6 mesi dopo la vaccinazione primaria con due dosi del vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004, è stata somministrata vaccinazione di richiamo con ceppi di vaccino omologhi ed eterologhi. Due livelli di dose (3,75 µg e 7,5 µg) di vaccini di entrambi i ceppi A/Vietnam/1203/2004 e A/Indonesia/05/2005 sono stati indagati per la vaccinazione di richiamo.

Nel 65,5% dei soggetti con età compresa tra i 18 e i 59 anni e nel 59,4% dei soggetti di 60 anni e oltre sono stati osservati titoli sieroprotettivi, determinati mediante test SRH su ceppo di vaccino omologo (A/Vietnam/1203/2004), effettuato 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo con la dose di 7,5 µg di vaccino del ceppo A/Vietnam/1203/2004. 21 giorni dopo vaccinazione di richiamo con una dose di 7,5 µg di vaccino del ceppo A/Indonesia/05/2005, nel 69,0% dei soggetti con età compresa tra i 18 e i 59 anni e nel 40,6% dei soggetti di 60 anni e oltre è stata osservata una risposta cross-reattiva rispetto al ceppo A/Vietnam.

La risposta anticorpale misurata mediante MN 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo è stata in generale lievemente più alta con il vaccino di ceppo A/Indonesia/05/2005 rispetto al ceppo A/Vietnam/1203/2004. I tassi di sieroneutralizzazione (titoli MN ≥ 20) a 21 giorni da una vaccinazione di richiamo con la dose di 7,5 µg di vaccini A/Vietnam e A/Indonesia, rispetto a ceppi omologhi ed eterologhi, risultavano i seguenti:

Richiamo a 6 mesi	18 – 59 anni		60 anni e oltre	
	Vaccinazione con 7,5 µg ceppo A/Vietnam			
Testati rispetto a	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Tasso di sieroneutralizzazione*	86,2%	65,5%	64,5%	54,8%
	Vaccinazione con 7,5 µg ceppo A/Indonesia			
Tasso di sieroneutralizzazione*	86,2%	93,1%	65,6%	71,9%

* titolo MN $\geq 1:20$

In un altro studio, 12-15 mesi dopo un priming iniziale di 2 dosi con vari livelli di dose di formulazioni adiuvata e non adiuvata del vaccino di ceppo A/Vietnam/1203/2004 in soggetti con età compresa tra i 18 e i 45 anni, è stata indagata la somministrazione di una vaccinazione di richiamo con 7,5 µg di vaccino del ceppo A/Indonesia/05/2005 eterologo. I tassi di sieroprotezione in soggetti che hanno ricevuto la formulazione non adiuvata di 7,5 µg per la vaccinazione primaria (N=12), misurati mediante SRH 21 giorni dopo la vaccinazione di richiamo, sono stati del 66,7% e dell'83,3% e il 100% e il 91,7% dei soggetti ha ricevuto titoli di anticorpi neutralizzanti ≥ 20 quando testati rispetto a ceppo omologo A/Indonesia ed eterologo A/Vietnam, rispettivamente.

Non sono stati generati dati clinici in soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Informazioni dagli studi non-clinici

Baxter ha prodotto un vaccino candidato con virus intero inattivato A/H1N1 wild-type basato sul ceppo virale influenzale A/California/07/2009 H1N1 con scala di fermentazione 100 L GMP. L'immunogenicità di questo vaccino candidato pandemico A/H1N1, prodotto conformemente al processo GMP su larga scala definitivo precedentemente per i vaccini candidati H5N1, è stata valutata in uno studio dose-risposta nel topo. Gruppi di dieci topi femmina CD1 sono stati immunizzati per via sottocutanea, due volte, a tre settimane di distanza con una di sei dosi di vaccino candidato pandemico A/H1N1 (dose di emoagglutinina da 3,75µg a 0,0012µg). L'immunogenicità del vaccino candidato pandemico A/H1N1 nel topo è stata dimostrata con il test della haemagglutination inhibition (HI) inducendo titoli fino a 160, tre settimane dopo l'immunizzazione primaria e fino a 5120 tre settimane dopo la seconda dose. È stata rilevata una chiara dose risposta perfino a seguito di una immunizzazione singola, e la titolazione antigenica anti-H1N1 è aumentata quando è stata misurata dopo la seconda immunizzazione, somministrata tre settimane dopo la prima. La dose efficace 50% (cioè, la dose che induce un titolo HIA di almeno 1:40 in metà dei topi immunizzati) è stata di 300 ng per una singola immunizzazione e di 7 ng per i sieri raccolti tre settimane dopo una seconda immunizzazione.

L'efficacia protettiva del vaccino mock-up con ceppo H5N1 contro la morbilità e la mortalità indotte dall'infezione con dosi letali di virus di influenza aviaria altamente patogeno H5N1 è stata valutata non clinicamente in un modello di inoculazione nel furetto. Sono stati effettuati due studi che utilizzavano o il vaccino H5N1 A/Vietnam/1203/2004 o il vaccino A/Indonesia/05/2005.

In uno studio, sedici furetti sono stati suddivisi in due coorti e vaccinati ai giorni 0 e 21 con 7,5 µg di vaccino A/Vietnam/1203/2004 o simulazione di vaccino. Tutti i furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di ceppo virale H5N1 ad alta virulenza A/Vietnam/1203/2004 e monitorati per 14 giorni. I furetti vaccinati con la dose da 7,5 µg del vaccino A/Vietnam/1203/2004 hanno mostrato un alto tasso di sieroconversione. Il vaccino A/Vietnam/1203/2004 ha fornito protezione da inoculazione di omologo, così come evidenziato dalla totale sopravvivenza, dalla perdita di peso ridotta, dall'aumento meno pronunciato e meno duraturo della temperatura, dalla riduzione meno marcata della conta dei linfociti e dalla riduzione di infiammazione e necrosi cerebrale e del bulbo olfattivo nelle coorti vaccinate rispetto agli animali del controllo. Tutti gli animali del controllo sono deceduti in seguito all'infezione.

In un secondo studio, sessantasei furetti sono stati suddivisi in 6 coorti di 11 furetti ciascuna e immunizzati ai giorni 0 e 21 con 3,75 µg o 7,5 µg di vaccino Indonesia o simulazione di vaccino. I furetti sono stati inoculati per via intranasale al giorno 35 con un'alta dose di virus A/Indonesia/05/2005 H5N1 clade 2 o virus A/Vietnam/1203/2004 H5N1 clade 1 e monitorati per 14 giorni. Il vaccino A/Indonesia/05/2005 si è dimostrato efficace mostrando il 100% di sopravvivenza, incidenza ridotta di febbre, minore perdita di peso, riduzione della carica virale e delle modifiche ematologiche (leucopenia e linfopenia) nelle coorti vaccinate in seguito a inoculazione di omologo. Analogamente, il vaccino A/Indonesia/05/2005 è risultato efficace rispetto a inoculazione di eterologo, mostrando una sopravvivenza dipendente dalla dose di vaccino nelle coorti vaccinate, rispetto alla coorte del controllo. Così come l'inoculazione di omologo, la vaccinazione per inoculazione di eterologo ha ridotto la carica virale e le modifiche ematologiche (leucopenia) associate a infezione da influenza aviaria ad alta patogenicità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici ottenuti con il vaccino pandemico costituito con un ceppo vaccinale H5N1 hanno mostrato alterazioni negli enzimi epatici e nei livelli di calcio in studi sulla tossicità con dosi ripetute nei ratti. Tali alterazioni nella funzionalità epatica non sono apparse ad oggi negli studi clinici su soggetti umani. Le alterazioni nel metabolismo del calcio non sono state esaminate negli studi clinici su soggetti umani.

Studi di tossicità riproduttiva nell'animale non indicano effetti dannosi sulla fertilità femminile, nè indicano tossicità embrio-fetale e pre- e post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

1 anno

Dopo l'apertura, il prodotto deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione da 20 flaconcini multidose (vetro di tipo I) di sospensione da 5 ml (dosi 10 x 0,5 ml) con tappo (gomma butilica).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso portare il vaccino a temperatura ambiente. Agitare prima dell'uso.
Ciascuna dose di vaccino da 0,5 ml viene aspirata in una siringa per l'iniezione.
Il vaccino non utilizzato e i rifiuti derivati da tale vaccino devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter AG
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

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

EU/1/08/506/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>