

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trumenba zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Szczepionka przeciw meningokokom grupy B (rekombinowana, adsorbowana)

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko fHbp podrodziny A ze szczepów *Neisseria meningitidis* serogrupy B<sup>1,2,3</sup> 60 mikrogramów

Białko fHbp podrodziny B ze szczepów *Neisseria meningitidis* serogrupy B<sup>1,2,3</sup> 60 mikrogramów

<sup>1</sup> rekombinowane lipidowane białko fHbp (białko wiążące czynnik H)

<sup>2</sup> wytwarzane w komórkach *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA

<sup>3</sup> adsorbowane na fosforanie glinu (0,25 miligramu glinu na dawkę)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Biała, płynna zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Trumenba jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku od 10 lat przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez szczepy *Neisseria meningitidis* grupy B.

Informacje na temat działań ochronnych przeciw poszczególnym szczepom grupy B podano w punkcie 5.1.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Cykl szczepienia podstawowego*

2 dawki: (każda po 0,5 ml) podawane z zachowaniem odstępu 6 miesięcy (patrz punkt 5.1).

3 dawki: 2 dawki (każda po 0,5 ml) podawane w odstępie co najmniej 1 miesiąca, po czym trzecia dawka z zachowaniem odstępu co najmniej 4 miesięcy od podania drugiej dawki (patrz punkt 5.1).

*Dawka przypominająca*

Należy rozważyć podanie dawki przypominającej po każdym z tych schematów dawkowania u osób z ciągłym ryzykiem wystąpienia inwazyjnej choroby meningokokowej (patrz punkt 5.1).

### *Inne populacje dzieci i młodzieży*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Trumenba u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku od 1 roku do 9 lat przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1; nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ dane te są ograniczone.

### Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzyknięcia domięśniowego. Zalecanym miejscem wstrzyknięcia jest mięsień naramienny kończyny górnej.

Instrukcja dotycząca przygotowywania szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Nie ma dostępnych danych dotyczących zamiennego stosowania szczepionki Trumenba z innymi szczepionkami przeciw meningokokom grupy B w celu dokończenia cyklu szczepienia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Właściwe leczenie i nadzór medyczny powinny być zawsze łatwo dostępne na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, w związku z podaniem szczepionki Trumenba może wystąpić omdlenie. Należy przestrzegać procedur chroniących pacjentów przed doznaniem urazu wskutek omdlenia.

Podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Łagodne zakażenie, na przykład przeziębienie, nie powinno być jednak powodem wstrzymania szczepienia.

Szczepionki nie wolno wstrzykiwać dożylnie, podskórnym ani śródskórnym.

Szczepionki Trumenba nie należy podawać osobom, u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepliwości krwi mogące stanowić przeciwwskazanie do wstrzyknięć domięśniowych, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko związane z podaniem szczepionki.

U osób z dziedzicznymi niedoborami układu dopełniacza (na przykład niedoborami C5 lub C3) oraz u osób stosujących produkty lecznicze hamujące końcowy etap aktywacji dopełniacza (na przykład ekulizumab) występuje zwiększone ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej wywołanej przez szczepki *Neisseria meningitidis* serogrupy B, nawet jeśli po podaniu szczepionki Trumenba wytworzą się u nich przeciwciała.

Podobnie jak w przypadku każdej szczepionki, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni produktem leczniczym Trumenba uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

### *Ograniczone dane z badań klinicznych*

Brak jest danych dotyczących stosowania szczepionki Trumenba u osób z obniżoną odpornością. U pacjentów z obniżoną odpornością, w tym poddawanych leczeniu immunosupresyjnym, może wystąpić zmniejszona odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Trumenba.

Dane dotyczące stosowania szczepionki Trumenba u osób w wieku od 40 do 65 lat są ograniczone i brak jest danych dotyczących stosowania tej szczepionki u osób powyżej 65. roku życia.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Szczepionkę Trumenba można podawać jednocześnie ze szczepionkami wymienionymi poniżej: szczepionką przeciw tężcowi, błonicy o zmniejszonej zawartości toksoidu błoniczego, krztuścowi (bezkomórkową) i inaktywowaną szczepionką przeciw polio (TdaP-IPV), czterowalentną szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV4), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom grupy A, C, W, Y (MenACWY) oraz szczepionką przeciw tężcowi, błonicy o zmniejszonej zawartości toksoidu błoniczego i krztuścowi (bezkomórkową, adsorbowaną) (Tdap).

W przypadku jednoczesnego podawania z innymi szczepionkami, szczepionkę Trumenba należy wstrzyknąć w oddzielne miejsce.

Szczepionki Trumenba nie należy mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania szczepionki Trumenba u kobiet w okresie ciąży. Potencjalne ryzyko dla kobiet w ciąży nie jest znane. Niemniej jednak nie należy wstrzymywać szczepienia w przypadkach wyraźnego ryzyka narażenia pacjentki na zakażenie meningokokowe.

Wyniki badań oceniających wpływ szczepionki Trumenba na reprodukcję u samic królików nie wykazały upośledzenia płodności samic ani uszkodzenia płodu po podaniu szczepionki.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka Trumenba przenika do mleka ludzkiego. Szczepionkę Trumenba można zastosować w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samic (patrz punkt 5.3).

Nie prowadzono badań oceniających wpływ szczepionki Trumenba na płodność u mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Szczepionka Trumenba nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z objawów wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa został ustalony na podstawie wyników zakończonych badań klinicznych, podczas których obserwowano około 17 000 pacjentów (w wieku 1 roku i starszych) zaszczepionych co najmniej jedną dawką szczepionki Trumenba.

U ponad 16 000 badanych osób w wieku  $\geq 10$  lat najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, biegunka, nudności, ból mięśni, ból stawów, zmęczenie, dreszcze oraz ból, obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane po podaniu dawki przypominającej 301 pacjentom w wieku od 15 do 23 lat były podobne do działań niepożądanych występujących podczas cyklu szczepienia podstawowego szczepionką Trumenba około 4 lat wcześniej.

### Wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, które wystąpiły u osób w wieku 10 lat i starszych, zostały uporządkowane według malejącej częstości występowania oraz zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje alergiczne\*

### Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka, nudności

Często: wymioty

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: ból mięśni, ból stawów

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: dreszcze, zmęczenie, zaczerwienienie (rumień), obrzęk (stwardnienie) i ból w miejscu wstrzyknięcia

Często: gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$

\* Zgłoszono po wprowadzeniu szczepionki do obrotu. Ponieważ działanie niepożądane pochodzi z raportów spontanicznych, nie można określić częstości jego występowania i w związku z tym została ona określona jako „nieznana”.

W badaniu klinicznym z udziałem 220 małych dzieci w wieku od 1 roku do  $< 2$  lat następujące działania niepożądane występowały z częstością „bardzo często” ( $\geq 1/10$ ): senność, drażliwość (kapryśność), utrata lub zmniejszenie apetytu, gorączka oraz ból, obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu klinicznym z udziałem 294 dzieci w wieku od 2 do 9 lat następujące działania niepożądane występowały z częstością „bardzo często” ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, biegunka, wymioty, ból mięśni, ból stawów, gorączka, zmęczenie oraz ból, obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniach klinicznych wykazano wzrost częstości występowania gorączki ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) wraz z obniżeniem wieku pacjentów. W grupie uczestników w wieku od 1 roku do  $< 2$  lat gorączkę zgłoszono u 37,3% badanych; w grupie uczestników w wieku od 2 do 9 lat gorączkę zgłoszono u 24,5% badanych; w grupie uczestników w wieku od 10 do 18 lat gorączkę zgłoszono u 9,8% badanych; natomiast w grupie uczestników w wieku 18-25 lat gorączkę zgłoszono u 4,4% badanych. Przebieg gorączki występującej po szczepieniu był przewidywalny: pojawiała się w ciągu 2-4 dni, trwała 1 dobę i miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Częstość występowania i nasilenie gorączki zmniejszały się wraz z kolejnymi szczepieniami produktem Trumenba.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Dane na temat przedawkowania szczepionki są ograniczone. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie czynności życiowych i ewentualne leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, kod ATC: J07AH09.

#### Mechanizm działania

Trumenba jest szczepionką złożoną z dwóch rekombinowanych lipidowanych wariantów białka wiążącego czynnik H (fHbp, ang. factor H-binding protein). Białko fHbp znajduje się na powierzchni meningokoków i pomaga w ochronie przed działaniem mechanizmów obronnych układu immunologicznego gospodarza. Warianty białka fHbp dzielą się na dwie immunologicznie odrębne podrodziny A i B, przy czym ponad 96% izolatów serogrupy B występujących w Europie charakteryzuje się występowaniem na powierzchni bakterii wariantów białka fHbp z którejś z tych podrodzin.

Uodparnianie organizmu za pomocą szczepionki Trumenba, która zawiera jeden wariant białka fHbp z obu podrodzin A i B, ma na celu stymulowanie wytwarzania bakteriobójczych przeciwciał rozpoznających białko fHbp w szczepach meningokoków. Metoda MEASURE (ang. meningococcal antigen surface expression – ekspresja powierzchniowa antygenów meningokokowych) została opracowana w celu skorelowania poziomu ekspresji powierzchniowej białka fHbp ze skutecznością bakteriobójczą wobec szczepów meningokoków grupy B obecnych w surowicy podczas oznaczania aktywności bakteriobójczej surowicy z użyciem ludzkiego dopełniacza (hSBA, ang. serum bactericidal assay with human complement). Analiza ponad 2150 różnych inwazyjnych izolatów

meningokoków grupy B pobranych w latach 2000–2014 w 7 krajach europejskich, Stanach Zjednoczonych Ameryki i Kanadzie pokazała, że ponad 91% wszystkich izolatów meningokoków grupy B wykazywało ekspresję białka fHbp na poziomie potwierdzającym podatność na bakteriobójcze działanie przeciwciał indukowanych szczepionką.

### Skuteczność kliniczna

Nie oceniano skuteczności szczepionki Trumenba w badaniach klinicznych. O skuteczności szczepionki wywnioskowano na podstawie indukcji surowicznych przeciwciał bakteriobójczych w odpowiedzi na cztery szczepy testowe meningokoków grupy B (patrz punkt „Immunogenność”). Te cztery szczepy testowe charakteryzują się występowaniem wariantów białka fHbp reprezentujących dwie podrodziny (A i B) i wzięte łącznie reprezentują szczepy meningokoków grupy B wywołujące chorobę inwazyjną.

### Immunogenność

Ochrona przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej jest uzależniona od poziomu przeciwciał bakteriobójczych w surowicy oddziałujących na bakteryjne antygeny powierzchniowe. Przeciwciała bakteriobójcze we współdziałaniu z dopełniaczem ludzkim zabijają meningokoki. Proces ten oznacza się w warunkach *in vitro* za pomocą testu hSBA dla serogrupy B. Miano hSBA  $\geq 1:4$  uważa się za wystarczające do ochrony przeciw chorobie meningokokowej. W analizie immunogenności przeprowadzonej dla szczepionki Trumenba zastosowano bardziej zachowawczą wartość progową miana hSBA, wynoszącą  $\geq 1:8$  lub  $1:16$ , w zależności od hSBA szczepu.

Zakres działania szczepionki badano z zastosowaniem czterech głównych reprezentatywnych testowych szczepów meningokoków serogrupy B: dwóch wykazujących ekspresję białka fHbp podrodziny A (warianty A22 i A56) oraz dwóch wykazujących ekspresję białka fHbp podrodziny B (warianty B24 i B44). Aby podtrzymać i rozszerzyć zakres działania szczepionki zastosowano 10 dodatkowych testowych szczepów meningokoków serogrupy B, w tym sześć wykazujących ekspresję białka fHbp podrodziny A (warianty A06, A07, A12, A15, A19 i A29) oraz cztery wykazujące białka fHbp podrodziny B (warianty B03, B09, B15 i B16).

### *Immunogenność u osób w wieku 10 lat i starszych*

Immunogenność szczepionki Trumenba, którą opisano w tym punkcie, uwzględnia wyniki uzyskane w badaniach klinicznych II i III fazy:

- po podaniu szczepionki w schemacie 2-dawkowym (0-6 miesiąc) osobom w wieku od 10 do 25 lat w USA i Europie (badanie B1971057);
- po podaniu szczepionki w schemacie 3-dawkowym (0-2-6 miesiąc) osobom w wieku od 10 do 25 lat w skali globalnej (badania B1971009 i B1971016) oraz
- po podaniu szczepionki w 2-dawkowym (0-6 miesiąc) i 3-dawkowym schemacie (0, 1-2 i 6 miesiąc) osobom w wieku od 11 do 18 lat w Europie (badanie B1971012).

Badanie B1971057 to wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, z grupą aktywnie kontrolowaną i zaślepione z punktu widzenia obserwatora. Wzięły w nim udział uczestnicy w wieku od 10 do 25 lat, którzy otrzymywali szczepionkę Trumenba (podawaną jednocześnie z MenACWY-CRM przy podaniu pierwszej dawki) albo eksperymentalną pięciowalentną szczepionkę przeciwko meningokokom w 0. i 6. miesiącu. Łącznie 1057 osób otrzymało szczepionkę Trumenba, a 543 szczepionkę zastosowaną jako kontrolę. Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA dla głównych szczepów testowych przedstawiono w tabeli 1. W tabeli 2 przedstawiono miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA wobec dodatkowych 10 szczepów testowych, co podtrzymuje i rozszerza zakres działania szczepionki wykazany przez 4 główne szczepy reprezentatywne.

<b>Tabela 1: Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA u osób w wieku od 10 do 25 lat, które otrzymały szczepionkę Trumenba w schemacie 0–6 miesiąc, dla szczepów głównych 1 miesiąc po podaniu 2. dawki (badanie B1971057)</b>									
	≥ 4-krotny wzrost <sup>(1)</sup>		Miano ≥ 1:8 <sup>(2)</sup>		GMT <sup>(3)</sup>	Zbiorcze <sup>(4)</sup>			
						Przed podaniem 1. dawki		Po podaniu 2. dawki	
Szczep	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
A22	827	73,8 (70,6; 76,7)	852	91,0 (88,8; 92,8)	49,3 (46,2; 52,6)	799	1,8 (1,0; 2,9)	814	74,3 (71,2; 77,3)
A56	823	95,0 (93,3; 96,4)	854	99,4 (98,6; 99,8)	139,5 (130,6; 149,1)				
B24	835	67,4 (64,1; 70,6)	842	79,3 (76,4; 82,0)	21,2 (19,6; 22,9)				
B44	850	86,4 (83,9; 88,6)	853	94,5 (92,7; 95,9)	37,8 (35,1; 40,8)				

Skróty: GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *geometric mean titre*); hSBA = test bakteriobójczej aktywności surowicy z użyciem surowicy ludzkiej jako źródła dopełniacza.  
<sup>(1)</sup> ≥ 4-krotny wzrost zdefiniowany jako (i) miano hSBA ≥ 1:16 u osób z wyjściowym mianem przeciwciał w teście hSBA < 1:4; (ii) czterokrotność wartości progowej miana 1:8 lub 1:16 albo czterokrotność wyjściowego miana hSBA, w zależności od tego, która wartość jest wyższa u osób z wyjściowym mianem hSBA ≥ 1:4.  
<sup>(2)</sup> Dla wszystkich szczepów zastosowano wartość progową miana 1:8, z wyjątkiem szczepu A22, dla którego wartość ta wynosiła 1:16.  
<sup>(3)</sup> Wartość N dla GMT jest taka sama, jak przedstawiono to w poprzedniej kolumnie (dla miana ≥ 1:8 lub ≥ 1:16).  
<sup>(4)</sup> Odsetek osób, u których uzyskano zbiorcze miana przeciwciał w teście hSBA ≥ 1:8 lub 1:16, dla wszystkich czterech szczepów głównych łącznie.

<b>Tabela 2: Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA dla szczepów dodatkowych, oznaczone 1 miesiąc po podaniu 2. dawki, u osób w wieku od 10 do 25 lat, które otrzymały szczepionkę Trumenba w schemacie 0–6 miesiąc (badanie B1971057)</b>			
	N	Miano (%) ≥ 1:8 <sup>(1)</sup>	95% CI
A06	159	89,3	83,4; 93,6
A07	157	96,8	92,7; 99,0
A12	157	83,4	76,7; 88,9
A15	165	89,1	83,3; 93,4
A19	167	90,4	84,9; 94,4
A29	166	95,2	90,7; 97,9
B03	164	74,4	67,0; 80,9
B09	166	71,1	63,6; 77,8
B15	167	85,0	78,7; 90,1
B16	164	77,4	70,3; 83,6

Skróty: hSBA = test bakteriobójczej aktywności surowicy z użyciem surowicy ludzkiej jako źródła dopełniacza.  
<sup>(1)</sup> Dla wszystkich szczepów zastosowano wartość progową miana 1:8, z wyjątkiem szczepów A06, A12 i A19, dla których wartość ta wynosiła 1:16.

Badanie B1971009 było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III z grupą aktywnie kontrolowaną, zaślepionym z punktu widzenia obserwatora, podczas którego uczestnicy w wieku od 10 do 18 lat otrzymywali 1 z 3 serii szczepionki Trumenba lub szczepionkę przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) (aktywna kontrola) / roztwór soli fizjologicznej (grupa kontrolna). Ogółem 2693 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę szczepionki Trumenba, a 897 co najmniej 1 dawkę szczepionki przeciw HAV / roztworu soli fizjologicznej. W badaniu oceniano bezpieczeństwo, tolerancję, immunogenność oraz zdolność wytwarzania przeciwciał po podaniu 3 serii szczepionki Trumenba w schemacie 0-2-6 miesiąc. Miana hSBA dla głównych szczepów testowych odnotowane po podaniu trzeciej dawki w grupie, która otrzymała 1. serię szczepionki oraz

kontrolę, przedstawiono w tabeli 3. Wyniki uzyskane w grupach, które otrzymały 2. i 3. serię szczepionki, nie zostały ukazane, ponieważ oceniano wyłącznie 2 szczepy reprezentatywne. Wyniki podobne do zaobserwowanych w grupie, która otrzymała 1. serię, odnotowano w grupach, które otrzymały 2. i 3. serię.

Badanie B1971016 było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem fazy III, kontrolowanym placebo, zaślepionym z punktu widzenia obserwatora, podczas którego pacjenci w wieku 18 do 25 lat zostali przypisani do grupy, która otrzymywała szczepionkę Trumenba w miesiącach 0, 2 i 6, albo do grupy, która otrzymywała roztwór soli fizjologicznej w miesiącach 0, 2 i 6, w stosunku 3:1. Ogółem 2471 pacjentów otrzymało szczepionkę Trumenba, natomiast 822 pacjentów roztwór soli fizjologicznej. Miana hSBA dla głównych szczepów testowych odnotowane po podaniu trzeciej dawki przedstawiono w tabeli 3.

Szczep		Badanie B1971009 (10–18 lat)				Badanie B1971016 (18–25 lat)			
		Trumenba		HAV / roztwór soli fizjologicznej		Trumenba		Roztwór soli fizjologicznej	
		N	% lub GMT (95% CI)	N	% lub GMT (95% CI)	N	% lub GMT (95% CI)	N	% lub GMT (95% CI)
A22	≥ 4-krotny wzrost <sup>(1)</sup>	1225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)
	hSBA ≥ 1:16	1266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	hSBA – GMT	1266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1714	74,3 (70,2; 78,6)	577	13,2 (12,4; 14,1)
A56	≥ 4-krotny wzrost <sup>(1)</sup>	1128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)
	hSBA ≥ 1:8	1229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
	hSBA – GMT	1229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1708	176,7 (167,8; 186,1)	552	9,1 (8,2; 10,1)
B24	≥ 4-krotny wzrost <sup>(1)</sup>	1235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)
	hSBA ≥ 1:8	1250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	hSBA – GMT	1250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1702	49,5 (46,8; 52,4)	573	7,2 (6,6; 7,8)
B44	≥ 4-krotny wzrost <sup>(1)</sup>	1203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)
	hSBA ≥ 1:8	1210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)
	hSBA –	1210	50,9	393	4,4	1703	47,6	577	4,8



Tabela 3. Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA dla szczepów głównych u osób w wieku od 10 do 25 lat uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, które otrzymały szczepionkę Trumenba lub substancji porównawczej w schemacie 0-2-6 miesiąc (badanie B1971009 i badanie B1971016)									
		Badanie B1971009 (10–18 lat)				Badanie B1971016 (18–25 lat)			
		Trumenba		HAV / roztwór soli fizjologicznej		Trumenba		Roztwór soli fizjologicznej	
GMT		(47,0; 55,2)		(4,2; 4,6)		(44,2; 51,3)		(4,6; 5,1)	
<b>Zbiornice<sup>(2)</sup></b>									
Przed podaniem 1. dawki		1088	1,1 (0,6; 1,9)	354	2,0 (0,8; 4,0)	1612	7,3 (6,0; 8,6)	541	6,1 (4,2; 8,5)
Po podaniu 3. dawki		1170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)
Skróty: GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał; hSBA = test bakteriobójczej aktywności surowicy z użyciem surowicy ludzkiej jako źródła dopełniacza; HAV = szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. <sup>(1)</sup> $\geq 4$ -krotny wzrost zdefiniowany jako (i) miano hSBA $\geq 1:16$ u osób z wyjściowym mianem przeciwciał w teście hSBA $< 1:4$ ; (ii) czterokrotność wartości progowej miana 1:8 lub 1:16 albo czterokrotność wyjściowego miana hSBA, w zależności od tego, która wartość jest wyższa u osób z wyjściowym mianem hSBA $\geq 1:4$ . <sup>(2)</sup> Odsetek osób, u których uzyskano zbiorcze miana hSBA $\geq 1:8$ lub 1:16, dla wszystkich czterech szczepów głównych łącznie.									

W badaniach B1971009 i B1971016 określono odsetek pacjentów, u których uzyskano miano hSBA  $\geq 1:8$  (warianty A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16) lub 1:16 (warianty A06, A12, A19) wobec 10 dodatkowych szczepów testowych po podaniu 3 dawek szczepionki Trumenba w schemacie 0-2-6 miesiąc. W obu tych badaniach u większości uczestników (w zakresie od 71,3% do 99,3% dla 6 szczepów wykazujących ekspresję białka fHbp podrodziny A i od 77,0% do 98,2% dla 4 szczepów wykazujących ekspresję białka fHbp podrodziny B, uzyskano miano przeciwciał w teście hSBA  $\geq 1:8$  lub 1:16, co pokrywało się z wynikami obserwowanymi dla 4 głównych szczepów testowych.

W B1971012, badaniu klinicznym II fazy prowadzonym w Europie, w którym wzięły udział osoby w wieku od 11 do 18 lat, po zakończeniu dwóch 3-dawkowych (0-1-6 miesiąc oraz 0-2-6 miesiąc) i 2-dawkowych schematów szczepień (0-6 miesiąc) oznaczono miana przeciwciał w teście hSBA wobec 4 głównych szczepów testowych. Miesiąc po podaniu trzeciej dawki u uczestników poddawanych 3-dawkowemu szczepieniu według obu schematów dawkowania zaobserwowano podobnie silne i szerokie odpowiedzi immunologiczne, przy czym odsetek osób, u których uzyskano miano przeciwciał w teście hSBA  $\geq 1:8$  lub 1:16, wynosił od 86,1% do 99,4%, a odsetek osób, u których uzyskano 4-krotne zwiększenie miana przeciwciał oznaczanych w teście hSBA, wynosił od 74,6% do 94,2%. Miesiąc po zakończeniu 2-dawkowego schematu szczepień (0-6 miesiąc) odsetek osób, u których uzyskano miano przeciwciał w teście hSBA  $\geq 1:8$  lub 1:16, wynosił od 77,5% do 98,4%, a odsetek osób, u których uzyskano 4-krotne zwiększenie miana przeciwciał oznaczanych w teście hSBA, wynosił od 65,5% do 90,4%.

Badanie B1971033 było otwartym badaniem kontrolnym z udziałem pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu głównym, w tym w badaniu B1971012. Wizyty kontrolne w ramach badania odbywały się przez ponad 4 lata. Podczas tych wizyt od pacjentów pobierano próbki krwi i podano im jedną dawkę przypominającą szczepionki Trumenba po około 4 latach od podstawowego 2- lub 3-dawkowego cyklu szczepienia szczepionką Trumenba. Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA 4 lata po podaniu cyklu szczepienia podstawowego oraz 26 miesięcy po podaniu dawki przypominającej u pacjentów uczestniczących w badaniu B1971012 w grupie 1 (schemat szczepień 0-1-6 miesiąc), grupie 2 (schemat 0-2-6 miesiąc) oraz grupie 3 (schemat 0-6 miesiąc) przedstawiono w tabeli 4. Po około 4 latach od podania 2-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego (grupa 3) lub 3-dawkowego (grupy 1 i 2) pacjentom podano dawkę przypominającą szczepionki Trumenba i po miesiącu odnotowano odpowiedź na szczepienie przypominające mierzoną za pomocą testu hSBA (surowiczą odpowiedź bakteriobójczą).

Tabela 4: Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA u osób w wieku od 11 do 18 lat, które otrzymały szczepionkę Trumenba w schematach 0-1-6 miesiąc, 0-2-6-miesiąc i 0-6-miesiąc oraz dawkę przypominającą, 4 lata po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego (badanie B1971033)

Szczep	Punkt czasowy	Grupy poddawane szczepieniu w badaniu B1971012 (według randomizacji)									
		0-1-6 miesiąc			0-2-6 miesiąc			0-6 miesiąc			
		N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	
A22	Po szcz. pierwot.	miesiąc 1.	59	89,8 (79,2; 96,2)	53,0 (40,4; 69,6)	57	91,2 (80,7; 97,1)	59,5 (45,5; 77,8)	61	98,4 (91,2; 100,0)	55,8 (46,2; 67,4)
		miesiąc 12.	99	41,4 (31,6; 51,8)	14,9 (12,6; 17,7)	111	45,0 (35,6; 54,8)	15,8 (13,4; 18,6)	113	36,3 (27,4; 45,9)	15,6 (13,0; 18,8)
		miesiąc 48.	59	49,2 (35,9; 62,5)	16,6 (13,0; 21,1)	57	56,1 (42,4; 69,3)	20,7 (15,6; 27,4)	61	55,7 (42,4; 68,5)	16,6 (13,4; 20,5)
	Po dawce przyp.	miesiąc 1.	59	100,0 (93,9; 100,0)	126,5 (102,7; 155,8)	58	100,0 (93,8; 100,0)	176,7 (137,8; 226,7)	60	96,7 (88,5; 99,6)	142,0 (102,9; 196,1)
		miesiąc 12.	58	74,1 (61,0; 84,7)	33,6 (24,5; 46,1)	54	77,8 (64,4; 88,0)	44,1 (31,2; 62,4)	60	80,0 (67,7; 89,2)	31,6 (23,5; 42,5)
		miesiąc 26.	0	NE <sup>(2)</sup>	NE <sup>(2)</sup>	34	73,5 (55,6; 87,1)	34,7 (23,0; 52,4)	42	61,9 (45,6; 76,4)	27,1 (18,6; 39,6)
A56	Po szcz. pierwot.	miesiąc 1.	58	100,0 (93,8; 100,0)	158,7 (121,5; 207,3)	57	98,2 (90,6; 100,0)	191,2 (145,8; 250,8)	62	98,4 (91,3; 100,0)	143,1 (109,6; 187,0)
		miesiąc 12.	98	73,5 (63,6; 81,9)	25,7 (19,4; 34,0)	109	76,1 (67,0; 83,8)	27,3 (21,0; 35,4)	106	60,4 (50,4; 69,7)	18,5 (13,8; 24,7)
		miesiąc 48.	53	43,4 (29,8; 57,7)	10,7 (7,4; 15,3)	55	56,4 (42,3; 69,7)	15,0 (10,2; 22,2)	62	43,5 (31,0; 56,7)	10,8 (7,6; 15,3)
	Po dawce przyp.	miesiąc 1.	57	100,0 (93,7; 100,0)	359,8 (278,7; 464,7)	56	100,0 (93,6; 100,0)	414,8 (298,8; 575,9)	62	98,4 (91,3; 100,0)	313,1 (221,3; 442,8)
		miesiąc 12.	55	90,9 (80,0; 97,0)	47,3 (34,3; 65,3)	55	89,1 (77,8; 95,9)	64,0 (42,6; 96,2)	59	81,4 (69,1; 90,3)	41,0 (26,7; 62,7)
		miesiąc 26.	0	NE <sup>(2)</sup>	NE <sup>(2)</sup>	29	82,8 (64,2; 94,2)	37,8 (21,3; 67,2)	40	57,5 (40,9; 73,0)	16,0 (9,9; 25,8)
B24	Po szcz. pierwot.	miesiąc 1.	59	88,1 (77,1; 95,1)	25,6 (19,7; 33,3)	58	91,4 (81,0; 97,1)	30,5 (23,8; 39,1)	60	85,0 (73,4; 92,9)	29,2 (21,5; 39,6)
		miesiąc 12.	98	40,8 (31,0; 51,2)	9,7 (7,5; 12,4)	108	49,1 (39,3; 58,9)	11,5 (9,0; 14,6)	103	36,9 (27,6; 47,0)	8,4 (6,7; 10,6)
		miesiąc 48.	59	40,7 (28,1; 54,3)	10,7 (7,6; 15,1)	57	49,1 (35,6; 62,7)	11,4 (8,2; 15,9)	62	40,3 (28,1; 53,6)	8,9 (6,8; 11,8)
	Po dawce przyp.	miesiąc 1.	58	100,0 (93,8; 100,0)	94,9 (74,6; 120,9)	57	100,0 (93,7; 100,0)	101,6 (83,1; 124,2)	62	96,8 (88,8; 99,6)	79,1 (60,6; 103,5)
		miesiąc 12.	58	65,5 (51,9; 77,5)	21,1 (14,2; 31,3)	54	74,1 (60,3; 85,0)	25,7 (17,7; 37,5)	62	77,4 (65,0; 87,1)	22,4 (16,4; 30,5)
		miesiąc 26.	0	NE <sup>(2)</sup>	NE <sup>(2)</sup>	33	78,8 (61,1; 91,0)	24,4 (16,1; 36,8)	42	59,5 (43,3; 74,4)	14,5 (9,9; 21,3)
B44	Po szcz. pierwot.	miesiąc 1.	58	86,2 (74,6; 93,9)	46,3 (31,7; 67,8)	57	89,5 (78,5; 96,0)	50,2 (35,3; 71,3)	60	81,7 (69,6; 90,5)	35,5 (24,5; 51,4)
		miesiąc 12.	100	24,0 (16,0; 33,6)	6,4 (5,2; 7,8)	111	22,5 (15,1; 31,4)	6,0 (5,1; 7,2)	115	16,5 (10,3; 24,6)	5,6 (4,8; 6,5)
		miesiąc 48.	57	36,8 (24,4; 50,7)	8,3 (6,3; 11,0)	57	35,1 (22,9; 48,9)	7,6 (5,8; 10,0)	62	12,9 (5,7; 23,9)	4,6 (4,1; 5,1)
	Po dawce przyp.	miesiąc 1.	59	100,0 (93,9; 100,0)	137,3 (100,3; 188,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	135,9 (108,0; 171,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)	74,2 (51,6; 106,8)
		miesiąc 12.	56	75,0 (61,6; 85,6)	23,2 (16,2; 33,2)	53	81,1 (68,0; 90,6)	24,3 (17,8; 33,3)	61	59,0 (45,7; 71,4)	13,3 (9,7; 18,3)

Tabela 4: Miana przeciwciał uzyskane w teście hSBA u osób w wieku od 11 do 18 lat, które otrzymały szczepionkę Trumenba w schematach 0-1-6 miesiąc, 0-2-6-miesiąc i 0-6-miesiąc oraz dawkę przypominającą, 4 lata po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego (badanie B1971033)

Szczep	Punkt czasowy	Grupy poddawane szczepieniu w badaniu B1971012 (według randomizacji)									
		0-1-6 miesiąc			0-2-6 miesiąc			0-6 miesiąc			
		N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	N	% ≥ 1:8 <sup>(1)</sup> (95% CI)	GMT (95% CI)	
	miesiąc 26.	0	NE <sup>(2)</sup>	NE <sup>(2)</sup>	33	66,7 (48,2; 82,0)	16,0 (10,4; 24,7)	43	62,8 (46,7; 77,0)	13,6 (9,8; 18,9)	
<b>Zbiornice<sup>(3)</sup></b>											
	Po szcz. pierwot.	miesiąc 1.	57	80,7 (68,1; 90,0)	NE	55	87,3 (75,5; 94,7)	NE	57	77,2 (64,2; 87,3)	NE
		miesiąc 12.	55	10,9 (4,1; 22,2)	NE	51	13,7 (5,7; 26,3)	NE	49	20,4 (10,2; 34,3)	NE
		miesiąc 48.	51	19,6 (9,8; 33,1)	NE	53	30,2 (18,3; 44,3)	NE	61	9,8 (3,7; 20,2)	NE
	Po dawce przyp.	miesiąc 1.	56	100 (93,6; 100,0)	NE	55	100,0 (93,5; 100,0)	NE	59	91,5 (81,3; 97,2)	NE
		miesiąc 12.	53	52,8 (38,6; 66,7)	NE	48	64,6 (49,5; 77,8)	NE	57	61,4 (47,6; 74,0)	NE
		miesiąc 26.	0	NE <sup>(2)</sup>	NE	27	48,1 (28,7; 68,1)	NE	36	44,4 (27,9; 61,9)	NE
Skróty: hSBA = test bakteriobójczej aktywności surowicy z użyciem surowicy ludzkiej jako źródła dopełniacza; NE = nie oszacowano (ang. <i>not evaluated</i> ); GMT = średnia geometryczna miana przeciwciał. <sup>(1)</sup> Dla wszystkich szczepów zastosowano wartość progową miana 1:8, z wyjątkiem szczepu A22, dla którego wartość ta wynosiła 1:16. <sup>(2)</sup> Uczestników obserwowano nie dłużej niż przez 12 miesięcy po podaniu dawki przypominającej. <sup>(3)</sup> Odsetek pacjentów, u których uzyskano zbiornice miana przeciwciał w teście hSBA ≥ 1:8 lub 1:16 dla wszystkich czterech szczepów głównych łącznie. Próbkę surowicy analizowano jednocześnie w ramach tej samej kampanii serologicznej we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem punktu czasowego 12 miesięcy po podaniu szczepienia pierwotnego. Wyniki dla tego punktu czasowego pochodzą z analizy okresowej.											

### Immunogenność u osób w wieku od 1 roku do 9 lat

Immunogenność szczepionki Trumenba (podawanej w schemacie 0-2-6 miesiąc) u małych dzieci i dzieci w wieku od 1 roku do 9 lat oceniano w 2 badaniach klinicznych II fazy. Po miesiącu od podania cyklu szczepienia podstawowego u 81,4% do 100% uczestników uzyskano odpowiedź na 4 szczepy testowe meningokoków (hSBA ≥ 1:16 dla A22; ≥ 1:8 dla A56, B24 i B44) w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynoszącymi od 0,4% do 6,5%.

Brak danych dotyczących utrzymywania się odpowiedzi u dzieci w wieku od 1 roku do < 2 lat. W grupie dzieci w wieku od 2 do 9 lat 6 miesięcy po podaniu cyklu szczepienia podstawowego, odpowiedź na szczepy testowe A22, A56, B24 oraz B44 utrzymywała się odpowiednio u 32,5%, 82,4%, 15,5% i 10,4% uczestników. Informacje na temat stosowania u dzieci w wieku od 1 roku do 9 lat znajdują się w punkcie 4.2.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trumenba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży dotyczących uodparniania przeciw inwazyjnej chorobie meningokokowej wywoływanej przez szczepy *N. meningitidis* grupy B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

sodu chlorek  
histydyna  
polisorbat 80 (E433)  
woda do wstrzykiwań  
adsorbent, patrz punkt 2

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego Trumenba z innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi w tej samej strzykawce.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Strzykawki należy przechowywać w lodówce w pozycji poziomej w celu zminimalizowania czasu ponownej dyspersji.

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z plastikowym adapterem Luer-Lok, tłokiem z korkiem z gumy chlorobutylowej i nasadką na końcówkę z syntetycznej gumy bromobutyloizoprenowej oraz ze sztywną plastikową nasadką na końcówkę z igłą lub bez igły. Nasadka na końcówkę ani gumowy tłok ampułko-strzykawki nie zostały wykonane z kauczuku naturalnego (lateksu).

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 ampułko-strzykawek z igłami lub bez igieł.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Podczas przechowywania w ampułko-strzykawce z zawiesiną może powstać biały osad, a nad nim przezroczysty płyn.

Przed użyciem należy silnie wstrząsnąć ampułko-strzykawkę w celu uzyskania jednorodnej białej zawiesiny.

Nie podawać szczepionki, jeżeli nie można ponownie uzyskać jednorodnej zawiesiny.

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć w celu wykrycia cząstek i zmiany barwy. W przypadku zaobserwowania obcych cząstek i/lub zmiany w wyglądzie fizycznym nie należy podawać szczepionki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1187/001  
EU/1/17/1187/002  
EU/1/17/1187/003  
EU/1/17/1187/004  
EU/1/17/1187/005  
EU/1/17/1187/006

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25.04.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.