

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER

Injekční suspenze

Pandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (celý virion, inaktivovaná, připravená na buněčné kultuře)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vakcína proti chřipce (celý virion, inaktivovaný) obsahující antigen\*:

A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 mikrogramu\*\*

v dávce 0,5 ml

\* vytvořeno v buňkách Vero

\*\* hemaglutinin

Tato vakcína odpovídá doporučením WHO a rozhodnutí EU pro pandemii.

Vakcína je k dispozici v injekční stříkačce předem naplněné jednou dávkou.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Vakcína je téměř bílá, opalescentní, průsvitná suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe chřipky při oficiálně vyhlášené pandemické situaci. Pandemická vakcína proti chřipce má být používána v souladu s oficiálním doporučením.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí a děti od 6 měsíců výše:*

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka 0,5 ml má být podána s odstupem minimálně 3 týdnů.

#### Způsob podání

Imunizace by se měla provádět intramuskulární injekcí do musculus deltoideus nebo do anterolaterální oblasti stehna, v závislosti na svalové hmotě.

Další informace viz bod 5.1.

### 4.3 Kontraindikace

Anafylaktická (tj. život ohrožující) reakce v anamnéze na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na stopové zbytky látek (např. formaldehyd, benzonáza, sacharóza) v této

vakcíně. Za pandemické situace však může být vhodné vakcínu podat a zajistit, aby bylo v případě potřeby okamžitě k dispozici zařízení pro resuscitaci.

Viz bod 4.4.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

- Po použití podobné celovirionové vakcíny proti chřipce H1N1 namnožené na buňkách Vero podávané v pandemické situaci byly hlášeny reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe. Tyto reakce se objevily u pacientů s vícečetnými alergiemi v anamnéze i u pacientů, u kterých nebyla známa žádná alergie.
- Opatrnosti je zapotřebí při podávání této vakcíny osobám se známou přecitlivělostí (jinou než je anafylaktická reakce) na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku a na stopové zbytky látek, např. formaldehyd, benzonázu nebo sacharózu.
- Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po podání vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, vždy okamžitě dostupná odpovídající lékařská péče a dohled.
- Pokud to pandemická situace dovoluje, mělo by být očkování pacientů trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí odloženo.
- Přípravek PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se za žádných okolností nesmí podávat intravaskulárně.
- O podání přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER subkutánním způsobem nejsou k dispozici žádné údaje. Proto poskytovatelé zdravotní péče musí vyhodnotit přínosy a případná rizika podání vakcíny u jednotlivců s trombocytopenií nebo jakoukoli krvácivou poruchou, jež by kontraindikovala intramuskulární podání, pokud případný přínos nepřevažuje riziko krvácení.
- U pacientů s endogenní nebo iatrogenní imunosupresí může být protilátková odpověď nedostatečná.
- U všech očkovaných osob nemusí dojít k ochrannému účinku (viz bod 5.1).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER se nemá podávat současně s dalšími vakcínami. Nicméně pokud je současné podání další vakcíny indikováno, imunizace má být provedena do různých končetin. Je třeba uvést, že může dojít k zesílení nežádoucích reakcí.
- PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER nemá být podáván společně s imunoglobulinem. V případě, že je nutné zajistit okamžitou ochranu, může být přípravek PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER podáván současně s normálním nebo specifickým imunoglobulinem. Injekce přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER a imunoglobulinu je třeba aplikovat do různých končetin.
- Pokud se pacient podrobuje imunosupresivní léčbě, může být imunologická odpověď snížena.

- Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů využívajících metodu ELISA pro stanovení protilátek proti HIV1, hepatitidě C a zvláště HTLV1. Metoda Western Blot tyto výsledky nepotvrzuje. Přechodné falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny tvorbou IgM protilátek v rámci odpovědi na podání vakcíny.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Bezpečnost přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER v těhotenství a v průběhu kojení nebyla hodnocena klinickými studiemi. Údaje získané při vakcinaci těhotných žen různými inaktivovanými sezónními vakcínami bez adjuvans nepoukazují na možný vznik malformací ani toxicitu pro plod či novorozence.

Ze studií toxicity na reprodukci a vývoj prováděných na zvířatech vakcínami kmene H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 a A/Indonesia/05/2005) nevyplývá přímý ani nepřímý škodlivý vliv na fertilitu samic, březost, embryonální/fetální vývin, porod ani postnatální vývin (viz bod 5.3).

Podávání PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER v těhotenství lze zvážit, pokud je to po zvážení všech oficiálních doporučení shledáno za nutné. Přípravek PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER lze použít u kojících žen.

Poskytovatelé zdravotní péče by měli před podáním přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 pečlivě zvážit možná rizika a přínosy u každého pacienta.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Některé nežádoucí účinky zmíněné v bodě 4.8, jako jsou závratě a vertigo, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

##### Dospělí, starší pacienti a zvláštní rizikové skupiny

Klinické studie s touto vakcínou H5N1 (další informace o vakcínách H5N1 viz bod 5.1) byly provedeny u přibližně 3500 osob (ve věkové skupině od 18 do 59 let a od 60 let výše) a u dvou speciálních rizikových skupin – imunosuprimovaných osob (300 osob) a pacientů s chronickými onemocněními (taktéž 300 osob).

Bezpečnostní profil těchto imunosuprimovaných osob a pacientů s chronickými onemocněními je podobný bezpečnostnímu profilu zdravých dospělých a starších osob.

##### Kojenci, děti a dospívající

Děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let:

Vakcína H5N1 byla v klinické studii podána 300 dospívajícím ve věku od 9 do 17 let a 153 dětem ve věku od 3 do 8 let. Incidence a povaha příznaků po prvním a druhém očkování byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých dospělých a starších osob.

Kojenci a děti ve věku od 6 do 35 měsíců:

Vakcína H5N1 byla v klinické studii podána 36 kojencům a dětem ve věku od 6 do 35 měsíců.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle níže vysvětlené četnosti výskytu.

## Souhrn nežádoucích účinků

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Dospělí a starší pacienti:

Nežádoucí účinky (dospělí a starší pacienti)		
Třída orgánových systémů (SOC)	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
INFEKCE A INFESTACE	Nazofaryngitida	Časté
PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Lymfadenopatie	Méně časté
PSYCHIATRICKÉ PORUCHY	Insomnie	Méně časté
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Méně časté
	Somnolence	Méně časté
	Senzitivní poškození (parestezie, dysestezie, orální dysestezie, hypoestezie, dysgeuzie a pocit pálení)	Časté
	Synkopa	Méně časté
PORUCHY OKA	Konjunktivitida	Méně časté
	Iritace oka	Méně časté
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Vertigo	Časté
	Bolest ucha	Méně časté
	Náhlá ztráta sluchu	Méně časté
CÉVNÍ PORUCHY	Hypotenze	Méně časté
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Orofaryngeální bolest	Časté
	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Méně časté
	Nazální překrvení	Méně časté
	Rinorea	Méně časté
	Suché hrdlo	Méně časté
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Průjem	Časté
	Zvracení	Méně časté
	Nevolnost	Méně časté
	Bolest břicha	Méně časté
	Dyspepsie	Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ	Hyperhidróza	Časté
	Svědění	Časté
	Vyrážka	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁNĚ	Artralgie	Časté
	Myalgie	Časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Únava	Velmi časté
	Pyrexie	Časté
	Třesavka	Časté
	Malátnost	Časté
	Onemocnění podobající se chřipce	Méně časté
	Hrudní diskomfort	Méně časté
	Různé typy reakcí v místě injekce	
	• Bolest v místě injekce	Velmi časté
	• Indurace v místě injekce	Časté
	• Erytém v místě injekce	Časté
	• Otok v místě injekce	Časté
• Krvácení v místě injekce	Časté	

Nežádoucí účinky (dospělí a starší pacienti)		
Třída orgánových systémů (SOC)	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podráždění v místě injekce</li> <li>• Pruritus v místě injekce</li> <li>• Omezení pohybu v místě injekce</li> </ul>	Méně časté Méně časté Méně časté

Kojenci, děti a dospívající:

Nežádoucí účinky (kojenci, děti a dospívající)				
Třída orgánových systémů (SOC)	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence		
		6–35 měsíců	3–8 let	9–17 let
INFEKCE A INFESTACE	Nazofaryngitida	Časté	Časté	Časté
PORUCHY METABOLISMU A VÝŽIVY	Snížená chuť k jídlu	Časté	Méně časté	Méně časté
PSYCHIATRICKÉ PORUCHY	Insomnie Porucha spánku	- Časté	- -	Méně časté -
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Závrať Bolest hlavy Pláč Somnolence Hypoestezie	- - Časté Velmi časté -	- Časté - - -	Méně časté Velmi časté - - Méně časté
PORUCHY OKA	Iritace oka	-	Méně časté	-
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Vertigo	-	-	Méně časté
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Kašel Orofaryngeální bolest Rinorea	- - -	Méně časté Časté Méně časté	Méně časté Časté Méně časté
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Bolest břicha Nevolnost Zvracení Průjem	- Časté Časté Časté	- Časté Časté Méně časté	Časté Časté Časté Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇ	Hyperhidróza Pruritus	Časté -	Méně časté -	Časté Méně časté
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁŇ	Artralgie Myalgie Bolest v končetině	- - -	Časté Časté -	Časté Časté Méně časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Bolest v místě injekce Indurace v místě injekce Erytém v místě injekce Otok v místě injekce Krvácení v místě injekce  Pruritus v místě injekce Bolest v axile  Únava Pyrexie Třesavka Podrážděnost Malátnost Pocit chladu	Velmi časté Časté Časté Časté Časté  - -  Velmi časté - Velmi časté - - -	Velmi časté Časté Časté Časté Časté  Méně časté Méně časté  Časté Časté - - Časté Méně časté	Velmi časté Časté Časté Časté Méně časté  Méně časté Méně časté  Časté Méně časté Časté - Časté Méně časté

Postmarketingové sledování

Pro přípravek PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER nejsou prozatím k dispozici data z postmarketingového sledování.

#### Efekty třídy:

V rámci postmarketingového sledování celovirionové vakcíny H1N1 namnožené na buňkách Vero byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost těchto nežádoucích účinků není známa, jelikož ji nelze odhadnout na základě dostupných údajů):

Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce, přecitlivělost

Poruchy nervového systému: křeč

Poruchy kůže a podkožní tkáně: angioedém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: bolest v končetině

#### Trivalentní sezónní vakcíny proti chřipce

V rámci postmarketingového sledování interpandemických trivalentních vakcín vyrobených na vejících byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky:

Méně časté: generalizované kožní reakce

Vzácné: neuralgie, přechodná trombocytopenie

Velmi vzácné: vaskulitida s přechodným postižením ledvin. Neurologické poruchy, jako např. encefalomyelitida, neuritida a syndrom Guillain-Barré.

#### 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB01

Přípravek PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné, a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Tato část popisuje klinické zkušenosti s modelovou vakcínou po podání dvou dávek.

Modelové vakcíny obsahují chřipkové antigeny, které jsou odlišné od běžně se vyskytujících virů chřipky. Tyto antigeny je možné považovat za „nové“ a simulovat situaci, kdy je cílová populace pro očkování imunologicky naivní. Údaje získané s modelovou vakcínou podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenicitě, bezpečnosti a reaktogenicitě získané při použití modelových vakcín jsou relevantní pro pandemické vakcíny.

## Dospělí, starší pacienti a zvláštní rizikové skupiny

### Imunitní odpověď na vakcinační kmen obsažený v přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (kmen A/Vietnam/1203/2004)

Ve třech klinických studiích provedených na dospělých jedincích ve věku 18–59 let (N = 961) a u starších osob ve věku 60 let a více (N = 391) byla hodnocena imunogenita přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER (kmen A/Vietnam/1203/2004) v očkovacím schématu 0 a 21 dní. Kromě toho byla imunogenita vyhodnocena ve 3. fázi studie u nespecifikovaných rizikových skupin imunokompromitovaných osob (N = 122) a pacientů s chronickými onemocněními (N = 123) v očkovacím schématu 0 a 21 dní.

### Imunogenita u dospělých ve věku 18 až 59 let (N = 961) a u osob ve věku 60 a více (N = 391)

Po základním očkování byly míra séroprotektce, sérokonverze a sérokonverzní faktor pro protilátku anti-HA při měření pomocí jednoduché radiální hemolýzy (SRH) u dospělých jedinců ve věku 18 až 59 let a u starších subjektů ve věku 60 let a více následující:

Test SRH	18–59 let Po 21 dnech		60 let a více Po 21 dnech	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Míra séroprotektce*	53,2 %	66,8 %	47,7 %	59,0 %
Míra sérokonverze**	39,8 %	53,7 %	41,9 %	52,2 %
Sérokonverzní faktor***	2,5	3,4	2,7	3,5

\* Oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Buď oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  pokud byl výchozí vzorek negativní nebo 50 % zvětšení v oblasti SRH, pokud byl výchozí vzorek  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

Po základním očkování byly poměry subjektů s titry neutralizujících protilátek  $\geq 20$ , míra sérokonverze a sérokonverzní faktor při měření pomocí mikroneutralizačního testu (MN) u dospělých jedinců ve věku 18 až 59 let a u starších subjektů ve věku 60 let a více následující:

Mikroneutralizační test	18–59 let po 21 dnech		60 let a více po 21 dnech	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Míra séroneutralizace*	44,4 %	69,7 %	51,9 %	69,2 %
Míra sérokonverze**	32,7 %	56,0 %	13,3 %	23,9 %
Sérokonverzní faktor***	3,0	4,5	2,0	2,6

\* Titr MN  $\geq 20$

\*\*  $\geq 4$ násobné zvýšení titru MN

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

### Imunogenita u imunokompromitovaných osob (N = 122) a pacientů s chronickými onemocněními (N = 123)

Poměry subjektů s titry neutralizujících protilátek  $\geq 20$ , míra sérokonverze a sérokonverzní faktor při měření pomocí mikroneutralizačního testu (MN) u imunokompromitovaných osob a pacientů s chronickými onemocněními byly po základním očkování následující:

Mikroneutralizační test	Imunokompromitované osoby Po 21 dnech		Pacienti s chronickými onemocněními Po 21 dnech	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Míra séroneutralizace*	24,8 %	41,5 %	44,3 %	64,2 %
Míra sérokonverze**	9,1 %	32,2 %	17,2 %	35,0 %
Sérokonverzní faktor***	1,6	2,5	2,3	3,0

- \* Titr MN  $\geq 20$
- \*\*  $\geq 4$ násobné zvýšení titru MN
- \*\*\* Průměrný geometrický vzestup

### Přetrvávání protilátek

Přetrvávání protilátek po vakcinaci 7,5  $\mu$ g přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER bez adjuvans (kmen A/Vietnam/1203/2004) bylo vyhodnoceno v klinické studii u dospělých osob ve věku 18–59 let a u starších osob ve věku 60 let a starších v době 6 měsíců, 12–15 měsíců a 24 měsíců po zahájení série primární vakcinace. Výsledky dokazují, že postupem času dochází k celkovému poklesu hladin protilátek.

Séroprotektce*/ Míra séroneutralizace**	18–59 let		60 let a více	
	Test SRH	Test MN	Test SRH	Test MN
Měsíc 6	23,9 %	35,0 %	26,7 %	40,5 %
Měsíc 12–15	20,7 %	34,2 %	18,9 %	36,2 %
Měsíc 24	22,4 %	18,4 %	12,3 %	22,8 %

\* Oblast SRH  $\geq 25$  mm<sup>2</sup>

\*\* Titr MN  $\geq 20$

### Zkřížená imunitní odpověď na příbuzné kmeny H5N1

V 3. fázi studie u dospělých (N = 270) a starších subjektů (N = 272) byl po očkování vakcinačním kmenem A/Vietnam/1203/2004 poměr subjektů se zkříženě neutralizujícími protilátkami při měření pomocí MN (titr  $\geq 20$ ) následující:

Testováno na	18–59 let		60 let a starší	
	Den 42 <sup>a</sup>	Den 180 Kmen A/Indonesia/05/2005	Den 42 <sup>a</sup>	Den 180
Míra séroneutralizace*	35,1 %	14,4 %	54,8 %	28,0 %

\* Titr MN  $\geq 20$

<sup>a</sup> 21 dní po druhé dávce

### Heterologní revakcinace (boostery)

Revakcinace 7,5  $\mu$ g heterologního vakcinačního kmene A/Indonesia/05/2005 byla provedena 12 až 24 měsíců po primovakcinaci dvěma dávkami vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 ve třech klinických studiích u dospělých ve věku 18 až 59 let a u starších osob ve věku 60 let a starších. Heterologní revakcinace ve 12. až 24. měsíci byla také provedena ve 3. fázi studie u imunokompromitovaných osob a pacientů s chronickými onemocněními.

Míry séroneutralizace (titr MN  $\geq 20$ ) v den 21 po revakcinaci ve 12. až 24. měsíci dávkou 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 testované na homologních a heterologních kmenech byly následující:

Míra séroneutralizace* Testováno na	18–59 let		60 let a více	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Revakcinace ve 12.–24. měsíci	89,8 %	86,9 %	82,9 %	75,3 %

\* Titr MN  $\geq 20$

Míra séroneutralizace* Testováno na	Imunokompromitované osoby		Pacienti s chronickými onemocněními	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Revakcinace ve 12.–24. měsíci	71,6 %	65,7 %	77,5 %	70,8 %

\* Titr MN  $\geq 20$

### Kojenci, děti a dospívající

#### Imunitní odpověď na A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)



Imunogenicita vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 byla v klinické studii hodnocena u dětí a dospívajících ve věku od 9 do 17 let (N = 288), u dětí ve věku od 3 do 8 let (N = 146) a u kojenců a dětí ve věku od 6 do 35 měsíců (N = 33) ve schématu 0 a 21 dnů.

Po očkování byly poměry séroprotektce, sérokonverze a sérokonverzní faktor pro protilátku anti-HA při měření pomocí SRH u kojenců, dětí a dospívajících ve věku 6 měsíců až 17 let následující:

Test SRH	9–17 let		3–8 let		6–35 měsíců	
	Po 21 dnech		Po 21 dnech		Po 21 dnech	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Míra séroprotektce*	63,8 %	75,1 %	46,1 %	75,4 %	13,8 %	63,0 %
Míra sérokonverze**	48,4 %	63,5 %	43,3 %	78,3 %	13,8 %	77,8 %
Sérokonverzní faktor***	3,3	4,7	2,9	5,9	1,4	4,6

\* Oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

\*\* Buď oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$  (pokud byl základní vzorek negativní), nebo 50% zvětšení oblasti SRH, pokud byl základní vzorek  $> 4 \text{ mm}^2$

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

Po očkování byl poměr pacientů s titry neutralizujících protilátek  $\geq 20$ , poměr sérokonverze a faktor sérokonverze při měření pomocí testu MN u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 měsíců do 17 let následující:

Test MN	9–17 let		3–8 let		6–35 měsíců	
	Po 21 dnech		Po 21 dnech		Po 21 dnech	
	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka	1. dávka	2. dávka
Míra séroneutralizace*	52,6 %	85,4 %	17,1 %	72,9 %	3,0 %	68,8 %
Míra sérokonverze**	9,1 %	31,8 %	16,4 %	72,2 %	9,1 %	65,6 %
Faktor sérokonverze***	1,6	3,1	2,1	6,3	1,4	6,8

\* Titr MN  $\geq 20$

\*\*  $\geq 4$ násobné zvýšení titru MN

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

#### Heterologní revakcinace boosterovou dávkou

Heterologní revakcinace boosterovou dávkou 7,5  $\mu\text{g}$  neadjuvantního přípravku vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 byla podána 12 měsíců po primární vakcinaci dvěma dávkami vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 u dětí a dospívajících ve věku od 9 do 17 let (N = 196), dětí ve věku od 3 do 8 let (N = 79) a kojenců a dětí ve věku od 6 měsíců do 35 měsíců (N = 25).

Poměry séroprotektce (oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$ ) za 21 dnů a 12 měsíců po vakcinaci boosterem 7,5  $\mu\text{g}$  dávky vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 testované vůči homolognímu i heterolognímu kmeni byly následující:

Míra séroprotektce*	9–17 let		3–8 let		6–35 měsíců	
	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi
Testováno na	a		a		a	
Revakcinace ve 12. měsíc	81,6 %	86,2 %	87,5 %	86,1 %	96,0 %	96,0 %

\* Oblast SRH  $\geq 25 \text{ mm}^2$

Poměry séroneutralizace (titr MN  $\geq 20$ ) za 21 dnů po vakcinaci boosterem 7,5  $\mu\text{g}$  dávky vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 testované vůči homolognímu a heterolognímu kmeni byly následující:

Míra séroneutralizace*	9–17 let		3–8 let		6–35 měsíců	
	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi	A/Vietnam	A/Indonesi
Testováno na	a		a		a	

Revakcinace ve 12. měsíci	94,1 %	93,1 %	94,7 %	97,2 %	100,0 %	100,0 %
* Titr MN $\geq$ 20						

### Údaje z neklinických studií

Účinnost přípravku PANDEMIC INFLUENZA VACCINE H5N1 BAXTER z hlediska ochrany proti nemocnosti a úmrtnosti vyvolané infekcí smrtelnými dávkami vysoce patogenního viru ptačí chřipky H5N1 byla hodnocena neklinicky na fretkách. Byly provedeny dvě studie s použitím vakcíny H5N1 A/Vietnam/1203/2004 nebo A/Indonesia/05/2005.

V jedné studii bylo šestnáct fretkek rozděleno do dvou skupin. Zvířata byla očkována ve vakcinačním schématu 0 a 21 dní buď 7,5  $\mu$ g vakcíny A/Vietnam/1203/2004 nebo fiktivní vakcíny. Všechny fretky byly po 35 dnech intranazálně vystaveny vysoké dávce prudce nakažlivého kmene viru H5N1 A/Vietnam/1203/2004 a poté 14 dní sledovány. U fretkek, které byly očkovány dávkou 7,5  $\mu$ g vakcíny A/Vietnam/1203/2004, byla zjištěna vysoká míra sérokonverze. Vakcína A/Vietnam/1203/2004 zjevně poskytla ochranu proti homologním kmenům – na rozdíl od kontrolní skupiny všechny sledované subjekty přežily, nedošlo k závažnému úbytku jejich hmotnosti, vzestup teploty byl krátkodobý a méně výrazný, počet lymfocytů poklesl méně a došlo také k redukci zánětu a nekrózy mozku a bulbus olfactorius. Všechna zvířata z kontrolní skupiny infekci podlehla.

V druhé studii bylo šedesát šest fretkek rozděleno do 6 skupin po 11 fretkách a byly očkovány ve vakcinačním schématu 0 a 21 dní buď dávkou 3,75  $\mu$ g nebo 7,5  $\mu$ g vakcíny Indonesia nebo fiktivní vakcíny. Fretky byly po 35 dnech intranazálně vystaveny vysoké dávce kmene viru H5N1 A/Indonesia/05/2005 nebo kmene viru H5N1 A/Vietnam/1203/2004 a poté 14 dní sledovány. Vakcína A/Indonesia/05/2005 vykazovala účinnost přežití 100 %, snížení výskytu horečky, snížení váhového úbytku, snížení virové nálože a snížení výskytu hematologických změn (leukopenie a lymfopenie) ve skupině vakcinovaných proti homologním kmenům. Bylo také zjištěno, že vakcína A/Indonesia/05/2005 je účinná proti heterologním kmenům – ukázalo se, že přežití očkovaných subjektů ve srovnání s kontrolními skupinami závisí na dávce vakcíny. Při vystavení heterologním kmenům bylo podobně jako při vystavení homologním kmenům zjištěno, že dochází ke snížení virové nálože a hematologických změn (leukopenie), které souvisejí s infekcí vysoce patogenním virem ptačí chřipky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie toxicity po opakovaném podání u krys prokázaly menší změny v jaterních enzimech a hladině kalcia. Klinicky významné změny v hladinách jaterních enzymů a kalcia v klinických studiích u člověka dosud prokázány nebyly.

Ze studií toxicity na reprodukci a vývoj prováděných na zvířatech nevyplývá přímý ani nepřímý škodlivý vliv na fertilitu samic, březost, embryonální/fetální vývin, porod ani postnatální vývin. Fertilita samců nebyla ve studiích toxicity na reprodukci a vývin testována. Při studiích toxicity opakované dávky však nebyly zjištěny žádné změny tkání samčího reprodukčního systému spojené s podáním vakcíny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

trometamol

chlorid sodný  
voda na injekci  
polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

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

## **6.3 Doba použitelnosti**

1 rok

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2°C - 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jedno balení 1 injekční stříkačky předem naplněné jednou dávkou (sklo typu I) obsahující 0,5 ml injekční suspenze s pístovou zátkou neobsahující latex (halogenobutylová pryž) s jehlou nebo bez ní.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Vakcínu je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Před použitím protřepte. Po protřepání je vakcína téměř bílá, opalescentní, průsvitná suspenze.

Před podáním suspenzi zrakem zkontrolujte, zda neobsahuje cizorodé částice a/nebo se nezměnila její barva či konzistence. Pokud k takovým změnám došlo, vakcínu zlikvidujte.

Po odstranění krytky stříkačky nasadte okamžitě jehlu a před podáním dávky sundejte chránič jehly.

Vakcína musí být použita okamžitě po nasazení jehly na stříkačku.

Veškerá nepoužitá vakcína nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Nanotherapeutics Bohumil, s.r.o.  
Bohumil 138  
28163 Jevany  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/x/xx/xxx/xxx

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. října 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

DD.MM.RRRR