

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VEPACEL injekční suspenze ve vícedávkovém balení  
Prepandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (celý virion, inaktivovaná, připravená na buněčné kultuře)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Virus chřipky (celý virion, inaktivovaný), obsahující antigen\*  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 µg\*\* na 0,5 ml dávky

\* vytvořeno v buňkách Vero

\*\* hemagglutinin

Toto je vícedávkové balení. Počet dávek v jedné injekční lahvičce viz bod 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze ve vícedávkovém balení.  
Vakcína je čirá až opalescentní suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti subtypu H5N1 viru chřipky A.  
Tato indikace je založena na údajích imunogenicity od subjektů od 6 měsíců věku po podání dvou dávek vakcíny připravené s kmeny subtypu H5N1 (viz bod 5.1).

Vakcína VEPACEL má být používána v souladu s oficiálním doporučením.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Dospělí a děti od 6 měsíců :

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny (0,5 ml) má být podána s odstupem minimálně tří týdnů.

#### Způsob podání

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

### 4.3 Kontraindikace

Anafylaktická reakce na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na stopové zbytky látek (formaldehyd, benzonáza, sacharóza, trypsin, protein hostitelských buněk linie Vero) v anamnéze. Pokud je vakcinace považována za nutnou, je třeba mít pro případ okamžité potřeby k dispozici resuscitační zařízení (viz bod 4.4).

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

Tato vakcína může obsahovat stopové množství formaldehydu, benzonázy, sacharózy, trypsinu a proteinu hostitelských buněk linie Vero, které se používají při výrobě. Z toho důvodu může dojít k reakcím přecitlivělosti.

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.

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.

U pacientů trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí by očkování mělo být odloženo.

Vakcína VEPACEL nesmí být aplikována intravaskulárně.

O podání vakcíny VEPACEL 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 ochranné imunitní odpovědi (viz bod 5.1).

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

Nejsou k dispozici žádné informace o podávání vakcíny VEPACEL spolu s jinými 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.

S vakcínou VEPACEL by se neměl podávat imunoglobulin, pokud to nevyžaduje akutní situace, kdy je nutné poskytnout okamžitou ochranu proti nákaze. V případě potřeby může být vakcína VEPACEL podána současně s normálním nebo specifickým imunoglobulinem 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 ke stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiencie 1 (HIV-1), hepatitidě C a zvláště HTLV-1. V takových případech je metoda western blot (imuno blot) negativní. Tyto přechodné falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny tvorbou protilátek IgM v rámci odpovědi na podání vakcíny.

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

Bezpečnost podání vakcíny VEPACEL v těhotenství a v průběhu kojení nebyla hodnocena klinickými studii.

Studie na zvířatech s vakcínami na základě kmenů H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 a A/Indonesia/05/2005) nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu samic, březost, embryonální/fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Lékaři by měli před předepsáním vakcíny VEPACEL vždy pečlivě zvážit možná rizika a výhody pro konkrétního pacienta.

Použití vakcíny VEPACEL v těhotenství a v průběhu kojení lze zvážit v prepandemické situaci, je však nutné vzít v potaz oficiální doporučení.

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

Vakcína VEPACEL má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### a) 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 3700 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). Zjištěné nepříznivé reakce jsou uvedeny v následující tabulce.

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 pozorované v pediatrické klinické studii s vakcínou H5N1 jsou uvedeny níže.

##### b) Souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle níže vysvětlené četnosti výskytu:

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 ( $< 1/10000$ )

Nežádoucí účinky (dospělí a starší pacienti)		
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín dle MedDRA	Četnost
INFEKCE A INFESTACE	Nazofaryngitida	Časté
PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Lymfadenopatie	Méně časté
PSYCHIATRICKÉ PORUCHY	Insomnie	Méně časté
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Bolest hlavy Omámenost Somnolence Senzitivní poškození (parestezie, dysestezie, orální dysestezie, hypestezie, dysgeuzie a pálivý pocit) Synkopa	Velmi časté Méně časté Méně časté Časté Méně časté

Nežádoucí účinky (dospělí a starší pacienti)		
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín dle MedDRA	Četnost
PORUCHY OKA	Konjunktivitida Iritace oka	Méně časté Méně časté
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Vertigo Bolest ucha Náhlá ztráta sluchu	Časté Méně časté Méně časté
CÉVNÍ PORUCHY	Hypotenze	Méně časté
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Orofaryngeální bolest Kašel Dyspnoe Nazální překrvení Rinorea Suché hrdlo	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Průjem Zvracení Nauzea Břišní bolest Dyspepsie	Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ	Hyperhidróza Svědění Vyrážka Kopřivka	Časté Časté Méně časté Méně časté
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁNĚ	Artralgie Myalgie	Časté Časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Únava Pyrexie Třesavka Malátnost Onemocnění podobající se chřipce Hrudní diskomfort Reakce v místě injekce <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolest v místě injekce</li> <li>• Indurace v místě injekce</li> <li>• Erytém v místě injekce</li> <li>• Zduření v místě injekce</li> <li>• Hemoragie v místě injekce</li> <li>• Podráždění v místě injekce</li> <li>• Pruritus v místě injekce</li> <li>• Omezení pohybu v místě injekce</li> </ul>	Velmi časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté  Velmi časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté

Nežádoucí účinky (kojenci, děti a dospívající)				
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín MedDRA	Četnost		
		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 Hypestezie	- - Časté Velmi časté -	- Časté - - -	Méně časté Velmi časté - - Méně časté
PORUCHY OKA	Iritace oka	-	Méně časté	-
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Vertigo	-	-	Méně časté

Nežádoucí účinky (kojenci, děti a dospívající)				
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín MedDRA	Četnost		
		6–35 měsíců	3–8 let	9–17 let
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Kašel	-	Méně časté	Méně časté
	Orofaryngeální bolest	-	Časté	Časté
	Rinorea	-	Méně časté	Méně časté
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Bolest břicha	-	-	Časté
	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Zvracení	Časté	Časté	Časté
	Průjem	Časté	Méně časté	Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇĚ	Hyperhidróza	Časté	Méně časté	Časté
	Pruritus	-	-	Méně časté
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁŇĚ	Artralgie	-	Časté	Časté
	Myalgie	-	Časté	Časté
	Bolest v končetině	-	-	Méně časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Bolest v místě injekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Indurace v místě injekce	Časté	Časté	Časté
	Erytém v místě injekce	Časté	Časté	Časté
	Otok v místě injekce	Časté	Časté	Časté
	Krvácení v místě injekce	Časté	Časté	Méně časté
	Pruritus v místě injekce	-	Méně časté	Méně časté
	Bolest v axile	-	Méně časté	Méně časté
	Únava	-	Časté	Časté
	Pyrexie	Velmi časté	Časté	Méně časté
	Třesavka	-	-	Časté
	Podrážděnost	Velmi časté	-	-
	Malátnost	-	Časté	Časté
	Pocit chladu	-	Méně časté	Méně časté

- Postmarketingové sledování

Pro vakcínu VEPACEL nejsou k dispozici data z postmarketingového sledování.

#### Celvapan (H1N1)v

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

Poruchy imunitního systému: anafylaktická reakce, přecitlivělost

Poruchy nervového systému: febrilní křeče

Poruchy kůže a podkožní tkáň: angioedém

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

#### Trivalentní sezónní vakcíny proti chřipce

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

Méně časté: generalizované kožní reakce

Vzácné: neuralgie, přechodná trombocytopenie. Byly hlášeny alergické reakce, které ve vzácných případech vedly k šoku.

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 vakcínou VEPACEL.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB01

Tato část popisuje klinické zkušenosti s vakcínou H5N1.

Pandemické a prepanemické vakcíny obsahují chřipkové antigeny, které jsou odlišné od běžně se vyskytujících virů chřipky. Tyto antigeny je možné považovat za „nové“ a simulují situaci, kdy je cílová populace pro očkování imunologicky naivní. Údaje získané s vakcínami H5N1 podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenicitě, bezpečnosti a reaktogenicitě získané při použití vakcín H5N1 jsou relevantní pro pandemické a prepanemické vakcíny.

Dospělí, starší pacienti a zvláštní rizikové skupiny

#### Imunitní odpověď proti vakcíně A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

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 imunogenicitu vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 v očkovacím schématu 0 a 21 dní. Kromě toho byla imunogenicitu 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.

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

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

	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

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

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

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

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

	Imunokompromitované osoby		Pacienti s chronickými onemocněními	
	Po 21 dnech		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

Zkřížená imunitní odpověď na příbuzné kmeny H5N1

V klinické studii u dospělých ve věku 18 až 59 let (N = 265) a starších pacientů ve věku 60 let a více (N = 270) byl po očkování vakcinačním kmenem A/Vietnam/1203/2004 poměr subjektů se zkříženě neutralizujícími protilátkami při měření pomocí MN (titr  $\geq 20$ ) následující:

	18–59 let	60 let a více
	Kmen A/Indonesia/05/2005	
	21 dní po druhé dávce	21 dní po druhé dávce
Míra séroneutralizace*	35,1 %	54,8 %

\* Titr MN  $\geq 20$

Heterologní revakcinace (boostery)

Heterologní vakcinaci boosterem 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 bez adjuvans 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 pacientů ve věku 60 let a starších. Heterologní vakcinace boosterem 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 vakcinaci boosterem 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*	18–59 let		60 let a více	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testováno na				
Booster ve 12.–24. měsíci	89,8 %	86,9 %	82,9 %	75,3 %

\* Titr MN  $\geq 20$

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

\* Titr MN  $\geq 20$

Byla také vyhodnocována vakcinace boosterem 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 bez adjuvans provedená 12 měsíců po primovakcinaci jednou dávkou vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 u dospělých ve věku 18 až 59 let.



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

Míra séroneutralizace*	A/Vietnam	A/Indonesia
Testováno na		
Booster po 12 měsících	85,9 %	92,9 %

\* 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 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

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

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

#### Heterologní revakcinace boosterovou dávkou

Heterologní revakcinace boosterovou dávkou 7,5  $\mu$ 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 séroneutralizace (titr MN  $\geq$  20) za 21 dnů po vakcinaci boosterem 7,5  $\mu$ g dávky vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 testované vůči homolognímu i heterolognímu kmeni byly následující:

Míra séroneutralizace*	9–17 let		3–8 let		6–35 měsíců	
	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
Testováno na						
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 vakcíny VEPACEL z hlediska ochrany proti nemoci a úmrtnosti vyvolané infekcí smrtelnými dávkami vysoce patogenního viru ptačí chřipky H5N1 byla hodnocena neklinicky na fretkách.

Šestnáct fretek bylo rozděleno do dvou skupin a očkováno ve dny 0 a 21 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 nebo fiktivní vakcínou. 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 fretek, 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie toxicity po opakovaném podání u potkanů 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.

Toxikologické studie reprodukce a vývoje prováděné na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu samic, embryo-fetální vývoj ani pre- a postnatální toxicitu.

## 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

2 roky

Po prvním otevření je třeba vakcínu ihned použít. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě.

### 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 20 injekčních lahviček na více dávek (sklo typu I) s 5 ml suspenze (10 x 0,5 ml dávky) se zátkou (brombutylová pryž).

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

Vakcínu je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Před použitím protřepte. Roztok před podáním zkontrolujte pohledem. Naleznete-li jakékoli částičky a/nebo pokud je vzhled vakcíny abnormální, zlikvidujte ji.

Vakcína obsahuje 10 dávek po 0,5 ml.  
Každá vakcinační dávka (0,5 ml) se natahuje do injekční stříkačky.

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/1/12/752/001

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

Datum první registrace: 17/02/2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

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

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

VEPACEL injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
Prepandemická vakcína proti chřipce (H5N1) (celý virion, inaktivovaná, připravená na buněčné kultuře)

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Virus chřipky (celý virion, inaktivovaný), obsahující antigen\*  
A/Vietnam/1203/2004 (H5N1) 7,5 µg\*\* na 0,5 ml dávky

\* vytvořeno v buňkách Vero

\*\* hemagglutinin

Vakcína je k dispozici v injekční stříkačce předplněné jednou dávkou.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Vakcína je čirá až opalescentní suspenze.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Aktivní imunizace proti subtypu H5N1 viru chřipky A.

Tato indikace je založena na údajích imunogenicity od subjektů od 6 měsíců věku po podání dvou dávek vakcíny připravené s kmeny subtypu H5N1 (viz bod 5.1).

Vakcína VEPACEL má být používána v souladu s oficiálním doporučením.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

Dospělí a děti od 6 měsíců :

Jedna dávka 0,5 ml ve zvolený den.

Druhá dávka vakcíny (0,5 ml) má být podána s odstupem minimálně tří týdnů.

#### Způsob podání

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

### 4.3 Kontraindikace

Anafylaktická reakce na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na stopové zbytky látek (formaldehyd, benzonáza, sacharóza, trypsin, protein hostitelských buněk linie Vero) v anamnéze. Pokud je vakcinace považována za nutnou, je třeba mít pro případ okamžité potřeby k dispozici resuscitační zařízení (viz bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tato vakcína může obsahovat stopové množství formaldehydu, benzonázy, sacharózy, trypsinu a proteinu hostitelských buněk linie Vero, které se používají při výrobě. Z toho důvodu může dojít k reakcím přecitlivělosti.

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.

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.

U pacientů trpících závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí by očkování mělo být odloženo.

Vakcína VEPACEL nesmí být aplikována intravaskulárně.

O podání vakcíny VEPACEL 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 ochranné imunitní odpovědi (viz bod 5.1).

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

Nejsou k dispozici žádné informace o podávání vakcíny VEPACEL spolu s jinými 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.

S vakcínou VEPACEL by se neměl podávat imunoglobulin, pokud to nevyžaduje akutní situace, kdy je nutné poskytnout okamžitou ochranu proti nákaze. V případě potřeby může být vakcína VEPACEL podána současně s normálním nebo specifickým imunoglobulinem 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 ke stanovení protilátek proti viru lidské imunodeficiencie 1 (HIV-1), hepatitidě C a zvláště HTLV-1. V takových případech je metoda western blot (imuno blot) negativní. Tyto přechodné falešně pozitivní reakce mohou být způsobeny tvorbou protilátek IgM v rámci odpovědi na podání vakcíny.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Bezpečnost podání vakcíny VEPACEL v těhotenství a v průběhu kojení nebyla hodnocena klinickými studii.

Studie na zvířatech s vakcínami na základě kmenů H5N1 (A/Vietnam/1203/2004 a A/Indonesia/05/2005) nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu samic, březost, embryonální/fetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Lékaři by měli před předepsáním vakcíny VEPACEL vždy pečlivě zvážit možná rizika a výhody pro konkrétního pacienta.

Použití vakcíny VEPACEL v těhotenství a v průběhu kojení lze zvážit v prepandemické situaci, je však nutné vzít v potaz oficiální doporučení.

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

Vakcína VEPACEL má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### a) 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 3700 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). Zjištěné nepříznivé reakce jsou uvedeny v následující tabulce.

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 pozorované v pediatrické klinické studii s vakcínou H5N1 jsou uvedeny níže.

b) Souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny dle níže vysvětlené četnosti výskytu:

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 ( $< 1/10000$ )

Nežádoucí účinky (dospělí a starší pacienti)		
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín dle MedDRA	Četnost
INFEKCE A INFESTACE	Nazofaryngitida	Časté
PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Lymfadenopatie	Méně časté
PSYCHIATRICKÉ PORUCHY	Insomnie	Méně časté
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Bolest hlavy Omámenost Somnolence Senzitivní poškození (parestezie, dysestezie, orální dysestezie, hypestezie, dysgeuzie a pálivý pocit) Synkopa	Velmi časté Méně časté Méně časté Časté Méně časté
PORUCHY OKA	Konjunktivitida Iritace oka	Méně časté Méně časté
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Vertigo Bolest ucha Náhlá ztráta sluchu	Časté Méně časté Méně časté
CÉVNÍ PORUCHY	Hypotenze	Méně časté
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Orofaryngeální bolest Kašel Dyspnoe Nazální překrvení Rinorea Suché hrdlo	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Průjem Zvracení Nauzea Břišní bolest Dyspepsie	Časté Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁNĚ	Hyperhidróza Svědění Vyrážka Kopřivka	Časté Časté Méně časté Méně časté
PORUCHY SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁNĚ	Artralgie Myalgie	Časté Časté
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Únava Pyrexie Třesavka Malátnost Onemocnění podobající se chřipce Hrudní diskomfort Reakce v místě injekce <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolest v místě injekce</li> <li>• Indurace v místě injekce</li> <li>• Erytém v místě injekce</li> <li>• Zduření v místě injekce</li> <li>• Hemoragie v místě injekce</li> <li>• Podráždění v místě injekce</li> <li>• Pruritus v místě injekce</li> <li>• Omezení pohybu v místě injekce</li> </ul>	Velmi časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté

Nežádoucí účinky (kojenci, děti a dospívající)				
Třída orgánových systémů (TOS)	Preferovaný termín MedDRA	Četnost		
		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 Hypestezie	- - 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 Nauzea 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 vakcínu VEPACEL nejsou k dispozici data z postmarketingového sledování.

#### Celvapan (H1N1)v

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: febrilní křeče  
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 vejcích byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky:

Méně časté: generalizované kožní reakce

Vzácné: neuralgie, přechodná trombocytopenie. Byly hlášeny alergické reakce, které ve vzácných případech vedly k šoku.

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 vakcínou VEPACEL.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti chřipce, ATC kód J07BB01

Tato část popisuje klinické zkušenosti s vakcínou H5N1.

Pandemické a prepandemické vakcíny obsahují chřipkové antigeny, které jsou odlišné od běžně se vyskytujících virů chřipky. Tyto antigeny je možné považovat za „nové“ a simulují situaci, kdy je cílová populace pro očkování imunologicky naivní. Údaje získané s vakcínami H5N1 podpoří vakcinační strategii, která bude pravděpodobně použita u pandemické vakcíny: údaje o klinické imunogenicitě, bezpečnosti a reaktogenicitě získané při použití vakcín H5N1 jsou relevantní pro pandemické a prepandemické vakcíny.

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

##### Imunitní odpověď proti vakcíně A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)

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 imunogenicitu vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 v očkovacím schématu 0 a 21 dní. Kromě toho byla imunogenicitu 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.

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

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

	18–59 let		60 let a více	
	Po 21 dnech		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

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

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

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

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

	Imunokompromitované osoby		Pacienti s chronickými onemocněními	
	Po 21 dnech		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

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

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

Zkřížená imunitní odpověď na příbuzné kmeny H5N1

V klinické studii u dospělých ve věku 18 až 59 let (N = 265) a starších pacientů ve věku 60 let a více (N = 270) byl po očkování vakcinačním kmenem A/Vietnam/1203/2004 poměr subjektů se zkříženě neutralizujícími protilátkami při měření pomocí MN (titr  $\geq$  20) následující:

	18–59 let	60 let a více
	Kmen A/Indonesia/05/2005	
	21 dní po druhé dávce	21 dní po druhé dávce
Míra séroneutralizace*	35,1 %	54,8 %

\* Titr MN  $\geq$  20

Heterologní revakcinace (boostery)

Heterologní vakcinaci boosterem 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 bez adjuvans 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 pacientů ve věku 60 let a starších. Heterologní vakcinace boosterem 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 vakcinaci boosterem 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
Booster 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
Booster ve 12.–24. měsíci	71,6 %	65,7 %	77,5 %	70,8 %

\* Titr MN  $\geq$  20

Byla také vyhodnocována vakcinace boosterem 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Indonesia/05/2005 bez adjuvans provedená 12 měsíců po primovakcinaci jednou dávkou vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 u dospělých ve věku 18 až 59 let.

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

Míra séroneutralizace* Testováno na	A/Vietnam	A/Indonesia
Booster po 12 měsících	85,9 %	92,9 %

\* Titr MN  $\geq$  20

#### Kojenci, děti a dospívající

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

Imunogenicitu 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 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

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

\*\*\* Průměrný geometrický vzestup

#### Heterologní revakcinace boosterovou dávkou

Heterologní revakcinace boosterovou dávkou 7,5  $\mu$ 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 séroneutralizace (titr MN  $\geq$  20) za 21 dnů po vakcinaci boosterem 7,5  $\mu$ 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	
Testováno na	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia	A/Vietnam	A/Indonesia
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 vakcíny VEPACEL z hlediska ochrany proti nemocnosti a úmrtnosti vyvolané infekcí smrtelnými dávkami vysoce patogenního viru ptačí chřipky H5N1 byla hodnocena neklinicky na fretkách.

Šestnáct fretek bylo rozděleno do dvou skupin a očkováno ve dny 0 a 21 7,5  $\mu$ g vakcíny kmene A/Vietnam/1203/2004 nebo fiktivní vakcínou. 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 fretek, 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Toxikologické studie reprodukce a vývoje prováděné na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu samic, embryo-fetální vývoj ani pre- a postnatální toxicitu.

## 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

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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 předplněné jednou dávkou (sklo typu I) obsahující 0,5 ml injekční suspenze s pístovou zátkou neobsahující latex (halogenobutylová pryž) bez jehly.

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

Vakcínu je před použitím třeba zahřát na pokojovou teplotu. Před použitím protřepte.

Roztok před podáním zkontrolujte pohledem. Naleznete-li jakékoli částičky a/nebo pokud je vzhled vakcíny abnormální, zlikvidujte ji.

Po odstranění krytu 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/1/12/752/002

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

Datum první registrace: 17/02/2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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