

Příloha I

Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Daiichi Sankyo Austria Gmbh	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Rakousko	Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.R.L.	Buccalin	Streptococcus agalactiae 1 giga jednotek tableta, Haemophilus influenzae 1,5 giga jednotek tableta, Staphylococcus aureus 1 giga jednotka tableta, Streptococcus pneumoniae 1 giga jednotek tableta	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Für Erwachsene	Sublimačně sušený (lyofilizovaný) standardizovaný bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Für Kinder	Sublimačně sušený (lyofilizovaný) standardizovaný bakteriální lyzát 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Om Pharma S.A.	Broncho Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Bulharsko	Bb – Ncipd Ltd.	Respivax	Haemophilus influenzae typ B (Hib) 0,625 giga buněk / 25 mg, lyzát Branhamella catarrhalis 0,625 giga buněk / 25 mg, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 0,625 giga buněk / 25 mg, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 0,625 giga buněk / 25 mg, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 0,625 giga buněk / 25 mg, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 0,625 giga buněk / 25 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Bulharsko	Bb – Ncipd Ltd.	Respivax	Haemophilus influenzae typ B (Hib) 1,25 giga buněk / 50 mg, lyzát Branhamella catarrhalis 1,25 giga buněk / 50 mg, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 1,25 giga buněk / 50 mg, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 1,25 giga buněk / 50 mg, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 1,25 giga buněk / 50 mg, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 1,25 giga buněk / 50 mg	Tableta	Perorální podání
Bulharsko	Om Pharma S.A.	Бронхо – Ваксом За Възрастни	Standardizovaný lyofilizát bakteriálních lyzátů 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Bulharsko	Om Pharma S.A.	Бронхо – Ваксом За Деца	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Granule	Perorální podání
Bulharsko	Om Pharma S.A.	Бронхо–ваксом За Деца	Standardizovaný lyofilizát bakteriálních lyzátů 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Bulharsko	Pierre Fabre Medicament	Рибомунил	Proteoglykany Klebsiella pneumoniae 1,125 mg sáček, ribozomální frakce (ribozomy s titrem 70 % RNA) 0,75 mg sáček, ribozomy Haemophilus influenzae 5 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pneumoniae 30 jednotek sáček, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 35 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 30 jednotek sáček	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Česká republika	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Lysatum bacteriale mixtum 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Česká republika	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom pro adultis	Lysatum bacteriale mixtum 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom pro iinfantibus	Lysatum bacteriale mixtum 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Česká republika	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom pro infantibus	Lysatum bacteriale mixtum 3,5 mg sáček	Granule v sáčku	Perorální podání
Česká republika	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce: Klebsiella pneumoniae 15 jednotek sáček, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky sáček, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky sáček, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky sáček, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky sáček	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Česká republika	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce: Klebsiella pneumoniae 15 jednotek tableta, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky tableta, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky tableta	Tableta	Perorální podání
Německo	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Německo	Om Pharma S.A.	Broncho-Munal Erwachsene	Lyofilizovaný standardizovaný bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Om Pharma S.A.	Broncho-Munal Kinder	Lyofilizovaný standardizovaný bakteriální lyzát 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizovaný standardizovaný bakteriální lyzát 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Erwachsene	Lyofilizovaný standardizovaný bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tobolka	Perorální podání
Řecko	Gap S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Gap S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Řecko	Rafarm Sa.	Pir-05	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tableta	Sublingvální tableta	Podání pod jazyk
Maďarsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Felnotteknek	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Maďarsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Gyermekeknek	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Maďarsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Gyermekeknek	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Prášek pro perorální roztok	Perorální podání
Itálie	Abiogen Pharma S.P.A.	Broncho Munal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Abiogen Pharma S.P.A.	Broncho Munal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Granule v sáčku	Perorální podání
Itálie	Abiogen Pharma S.P.A.	Broncho Munal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.P.A.	Ommunal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.P.A.	Ommunal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Granule pro perorální suspenzi	Perorální podání
Itálie	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.P.A.	Ommunal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Itálie	Bruschettini S.R.L	Immubron	Glycin 43 mg tableta, Haemophilus influenzae typ B (Hib) 6 giga organismů tableta, Klebsiella ozaenae 6 giga organismů tableta, Klebsiella pneumoniae 6 giga organismů tableta, Neisseria catarrhalis 6 giga organismů tableta, Staphylococcus aureus 6 giga organismů tableta, Streptococcus pneumoniae 6 giga organismů tableta, Streptococcus pyogenes 6 giga organismů tableta, Streptococcus oralis 6 giga organismů tableta, lyofilizované bakteriální lyzáty 50 mg tableta	Sublingvální tableta	Podání pod jazyk
Itálie	Bruschettini S.R.L	Lantigen B	Haemophilus influenzae typ B (Hib) 50,2 agu/MI, Klebsiella pneumoniae 39,8 agu/MI, Staphylococcus aureus 79,6 agu/MI, Streptococcus pneumoniae 63,2 agu/MI, Streptococcus pyogenes 126,2 agu/MI, Moraxella catarrhalis 39,9 agu/MI	Perorální kapky, suspenze	Perorální podání
Itálie	Daiichi Sankyo Italia S.P.A	Paspat	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Itálie	Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.R.L.	Buccalin	Streptococcus agalactiae 1000 mega jednotek tableta, Haemophilus influenzae 1500 mega jednotek tableta, Staphylococcus aureus 1000 mega jednotek tableta, Streptococcus pneumoniae 1000 mega jednotek tableta	Enterosolventní tableta	Perorální podání
Itálie	Laboratorio Farmaceutico S.I.T. S.R.L.	Buccalin	Streptococcus agalactiae 1000 mega jednotek tableta, Haemophilus influenzae 1500 mega jednotek tableta, Staphylococcus aureus 1000 mega jednotek tableta, Streptococcus pneumoniae 1000 mega jednotek tableta	Enterosolventní tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Itálie	Lallemand Pharma Europe	Ismigen	Haemophilus influenzae 6 giga buněk tableta, Klebsiella ozaenae 6 giga buněk tableta, Klebsiella pneumoniae 6 giga buněk tableta, Neisseria catarrhalis 6 giga buněk tableta, Staphylococcus aureus 6 giga buněk tableta, Streptococcus pneumoniae 6 giga buněk tableta, Streptococcus pyogenes 6 giga buněk tableta, Streptococcus oralis 6 giga buněk tableta	Sublingvální tableta	Podání pod jazyk
Itálie	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Granule v sáčku	Perorální podání
Itálie	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Pierre Fabre Pharma S.R.L.	Immucytal	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Itálie	Pierre Fabre Pharma S.R.L.	Immucytal	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Tableta	Perorální podání
Lotyšsko	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Lotyšsko	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Bakteriální lyzát 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lotyšsko	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Litva	Daiichi Sankyo Europe Gmbh	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Litva	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Litva	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Litva	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Litva	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	Daiichi Sankyo Europe Gmbh	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	Om Pharma S.A.	Broncho Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lucembursko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Malta	Bruschettini S.R.L	Immubron	Glycin 43 mg tableta, Haemophilus influenzae typ B (Hib) 6 giga organismů tableta, Klebsiella ozaenae 6 giga organismů tableta, Klebsiella pneumoniae 6 giga organismů tableta, Neisseria catarrhalis 6 giga organismů tableta, Staphylococcus aureus 6 giga organismů tableta, Streptococcus pneumoniae 6 giga organismů tableta, Streptococcus pyogenes 6 giga organismů tableta, Streptococcus viridans 6 giga organismů tableta, lyofilizované bakteriální lyzáty 50 mg tableta	Sublingvální tableta	Podání pod jazyk
Malta	Bruschettini S.R.L	Lantigen B	Haemophilus influenzae typ B (Hib) 50,2 agu/MI, Klebsiella pneumoniae 39,8 agu/MI, Staphylococcus aureus 79,6 agu/MI, Streptococcus pneumoniae 63,2 agu/MI, Streptococcus pyogenes 126,2 agu/MI, Moraxella catarrhalis 39,9 agu/MI	Perorální kapky, suspenze	Perorální podání
Polsko	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Instytut Biotechnologii Surowic I Szczepionek Biomed Spółka Akcyjna	Polyvaccinum Forte	Escherichia coli (inaktivovaná) 200 mega buněk / MI, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 100 mega buněk / MI, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 500 mega buněk / MI, Staphylococcus epidermidis inaktivovaná bakterie 500 mega buněk / MI, Streptococcus salivarius inaktivovaná bakterie 100 mega buněk / MI, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 100 mega buněk / MI, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 100 mega buněk / MI, Haemophilus influenzae inaktivovaná bakterie 100 mega buněk / MI, Corynebacterium pseudodiphtheriticum inaktivovaná bakterie 200 mega buněk / MI, Moraxella catarrhalis inaktivovaná bakterie 100 mega buněk / MI	Injekční suspenze	Intramuskulární podání \$ subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Instytut Biotechnologii Surowic I Szczepionek Biomed Spółka Akcyjna	Polyvaccinum Mite	Escherichia coli (inaktivovaná) 20 mega buněk / MI, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 10 mega buněk / MI, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 50 mega buněk / MI, Staphylococcus epidermidis inaktivovaná bakterie 50 mega buněk / MI, Streptococcus salivarius inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Haemophilus influenzae inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Corynebacterium pseudodiphtheriticum inaktivovaná bakterie 20 mega buněk / MI, Moraxella catarrhalis inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI	Nosní kapky, suspenze	Nosní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Instytut Biotechnologii Surowic I Szczepionek Biomed Spółka Akcyjna	Polyvaccinum Mite	Escherichia coli (inaktivovaná) 20 mega buněk / MI, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 10 mega buněk / MI, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 50 mega buněk / MI, Staphylococcus epidermidis inaktivovaná bakterie 50 mega buněk / MI, Streptococcus salivarius inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Haemophilus influenzae inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI, Corynebacterium pseudodiphtheriticum inaktivovaná bakterie 20 mega buněk / MI, Moraxella catarrhalis inaktivovaná bakterie 10 mega buněk / MI	Injekční suspenze	Intramuskulární podání \$ subkutánní podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Instytut Biotechnologii Surowic I Szczepionek Biomed Spółka Akcyjna	Polyvaccinum Submite	Escherichia coli (inaktivovaná) 2 mega buněk / MI, Klebsiella pneumoniae (inaktivovaná) 1 mega buněk / MI, Staphylococcus aureus inaktivovaná bakterie 5 mega buněk / MI, Staphylococcus epidermidis inaktivovaná bakterie 5 mega buněk / MI, Streptococcus salivarius inaktivovaná bakterie 1 mega buněk / MI, Streptococcus pneumoniae inaktivovaná bakterie 1 mega buněk / MI, Streptococcus pyogenes inaktivovaná bakterie 1 mega buněk / MI, Haemophilus influenzae inaktivovaná bakterie 1 mega buněk / MI, Corynebacterium pseudodiphtheriticum inaktivovaná bakterie 2 mega buněk / MI, Moraxella catarrhalis inaktivovaná bakterie 1 mega buněk / MI	Injekční suspenze	Intramuskulární podání \$ subkutánní podání
Polsko	Lallemand Pharma Europe	Ismigen	Haemophilus influenzae 6 giga buněk tableta, Klebsiella ozaenae 6 giga buněk tableta, Klebsiella pneumoniae 6 giga buněk tableta, Neisseria catarrhalis 6 giga buněk tableta, Staphylococcus aureus 6 giga buněk tableta, Streptococcus pneumoniae 6 giga buněk tableta, Streptococcus pyogenes 6 giga buněk tableta, Streptococcus viridans 6 giga buněk tableta	Sublingvální tableta	Podání pod jazyk
Polsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lizáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lizáty 3,5 mg sáček	Granule v sáčku	Perorální podání
Polsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lizáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Pierre Fabre Medicament Polska Sp. Z O.O.	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek tableta, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky tableta, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky tableta	Tableta	Perorální podání
Polsko	Pierre Fabre Medicament Polska Sp. Z O.O.	Ribomunyl	Proteoglykany Klebsiella pneumoniae 1,125 mg sáček, ribozomální frakce (ribozomy s titrem 70 % RNA) 0,75 mg sáček, ribozomy Haemophilus influenzae 5 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pneumoniae 30 jednotek sáček, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 35 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 30 jednotek sáček	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Polsko	Pierre Fabre Medicament Polska Sp. Z O.O.	Ribomunyl	Proteoglykany Klebsiella pneumoniae 1,125 mg sáček, ribozomy Haemophilus influenzae 5 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pneumoniae 30 jednotek sáček, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 35 jednotek sáček, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 30 jednotek sáček	Granule pro perorální roztok	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Almirall Produtos Farmacêuticos, Lda.	Provac	Diplococcus pneumoniae typ I 6000 mil. IU Tableta, Haemophilus influenzae 6000 mil. IU Tableta, Klebsiella ozaenae 6 mil. IU Tableta, Klebsiella pneumoniae 6000 mil. IU Tableta, Neisseria catarrhalis 6000 mil. IU Tableta, Staphylococcus aureus 6000 mil. IU Tableta, Streptococcus pyogenes 6000 mil. IU Tableta, Streptococcus viridans 6000 mil. IU Tableta	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Daiichi Sankyo Portugal, Unip. Lda	Paspat Oral	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Lusomedicamenta – Sociedade Técnica Farmacêutica, Sa	Lantigen B	Haemophilus influenzae 50,2 agu/MI, Klebsiella pneumoniae 39,8 agu/MI, Staphylococcus aureus 79,6 agu/MI, Streptococcus pneumoniae 63,2 agu/MI, Streptococcus pyogenes 126,2 agu/MI, Moraxella catarrhalis 39,9 agu/MI	Perorální suspenze	Podání pod jazyk
Portugalsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Granule	Perorální podání
Portugalsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Infantil,	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek tableta, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky tableta	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Portugalsko	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Tableta	Perorální podání
Rumunsko	Alvogen Malta Operations (Row) Ltd	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Rumunsko	Bruschettini S.R.L	Lantigen B	Haemophilus influenzae typ B (Hib) 50,2 agu/MI, Klebsiella pneumoniae 39,8 agu/MI, Staphylococcus aureus 79,6 agu/MI, Streptococcus pneumoniae 63,2 agu/MI, Streptococcus pyogenes 126,2 agu/MI, Moraxella catarrhalis 39,9 agu/MI	Perorální kapky, suspenze	Perorální podání
Rumunsko	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Bakteriální lyzát 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Rumunsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Adulți	Lyofilizované bakteriální lyzáty 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rumunsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Copii	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rumunsko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Copii	Lyofilizované bakteriální lyzáty 3,5 mg sáček	Prášek pro perorální suspenzi	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Rumunsko	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek / MI, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky / MI, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky / MI, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky / MI, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky / MI	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Rumunsko	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek tableta, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky tableta, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky tableta	Tableta	Perorální podání
Rumunsko	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Slovensko	Daiichi Sankyo Europe GmbH	Luivac	Lysatum Bacteriale Mixtum 3 mg tableta	Tableta	Perorální podání
Slovensko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom	Lysatum Bacteriale Mixtum 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovensko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Pre Deti	Lysatum Bacteriale Mixtum 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovensko	Om Pharma S.A.	Broncho-Vaxom Pre Deti	Lysatum Bacteriale Mixtum 3,5 mg sáček	Perorální prášek	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	INN + síla	Léková forma	Způsob podání
Slovensko	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Membránová frakce Klebsiella pneumoniae 15 jednotek sáček, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky sáček, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky sáček, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky sáček, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky sáček	Granule pro perorální roztok	Perorální podání
Slovensko	Pierre Fabre Medicament	Ribomunyl	Frakce membrán Klebsiella pneumoniae 15 jednotek tableta, ribozomy Haemophilus influenzae 0,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pneumoniae 3 jednotky, ribozomální frakce Klebsiella pneumoniae 3,5 jednotky tableta, ribozomy Streptococcus pyogenes skupina A 3 jednotky tableta	Tableta	Perorální podání
Slovinsko	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Bakteriální lyzát 3,5 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovinsko	Lek Pharmaceuticals D.D. Ljubljana	Broncho-Munal	Bakteriální lyzát 7 mg tobolka	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů jsou registrovány pro různé indikace včetně prevence a/nebo léčby různých druhů respiračních infekcí. Italský příslušný vnitrostátní orgán (AIFA) dospěl k závěru, že výsledky nedávných studií zpochybňují účinnost těchto přípravků v případě respiračních infekcí. Z tohoto důvodu a s ohledem na známé, velmi vzácné riziko závažných imunologických reakcí spojených s těmito přípravky dospěl orgán AIFA k závěru, že je v zájmu Unie přezkoumat dopad těchto obav na poměr přínosů a rizik třídy přípravků na bázi bakteriálních lyzátů ve schválených indikacích pro respirační infekce.

Proto dne 8. června 2018 italský příslušný vnitrostátní orgán (AIFA) zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o vyhodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bakteriální lyzáty určených k léčbě respiračních onemocnění a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Rozsah tohoto postupu je omezen pouze na onemocnění dýchacích cest.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů obsahují několik kmenů inaktivovaných celých bakterií / bakteriálních lyzátů / bakteriálních frakcí, které mají údajně stimulovat imunitní systém, aby rozpoznával infekce a bojoval s nimi. V členských státech EU je v současné době registrováno osm léčivých přípravků obsahujících šest různých kombinací lyzátů bakteriálních kmenů. Přípravky mají v členských státech různé názvy, a ačkoli je v tomto dokumentu používán nejběžnější název, je třeba jej chápat tak, že se vztahuje na všechny související názvy. Bakteriální lyzáty jsou v členských státech EU schváleny v rámci celé řady indikací, které lze obecně kategorizovat jako profylaxi a léčbu infekcí horních a dolních cest dýchacích u dospělých a dětí.

Infekce dýchacích cest lze rozdělit na infekce horních a dolních cest dýchacích. Infekce horních cest dýchacích je obecný termín používaný k popisu akutních infekcí postihujících nos, vedlejší dutiny nosní, hltan a hrtan. Prototypickou infekcí horních cest dýchacích je nachlazení. Infekce horních cest dýchacích se běžně vyskytují jak u dětí, tak u dospělých a jsou hlavní příčinou nemoci, pokud jde o lehká onemocnění. Infekce dolních cest dýchacích je obecný popis skupiny onemocnění zahrnující akutní bronchitidu, pneumonii a zhoršení chronického plicního onemocnění.

V rámci analýzy vědeckých údajů týkajících se bakteriálních lyzátů používaných k profylaxi a léčbě infekcí dýchacích cest nebylo možné objasnit způsob fungování těchto přípravků. Složení, výroba, forma, dávkování, harmonogram léčby a způsob podání různých bakteriálních lyzátů dostupných k terapii lidí se liší. Dosud nebylo objasněno, zda tyto rozdíly vedou k různým klinickým účinkům léčivých přípravků. Tento závěr byl podpořen i na zasedání vědecké poradní skupiny odborníků na antiinfektiva (SAG AI).

Přípravek Luivac je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 4 let věku. V jednom členském státě je pediatrická indikace omezena na opakované infekce horních cest dýchacích. Tři dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované studie provedené u dětí a dospělých prokázaly statisticky významnou převahu přípravku Luivac nad placebem, pokud jde o nevalidované skóre závažnosti jakožto primární cílový parametr, což znemožnilo učinit závěry, pokud jde o klinickou relevanci výsledků. Ve čtvrté dvojitě zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem provedené pouze u dospělých byla výchozí míra infekce velmi nízká a byla prokázána převaha nad placebem. Bylo konstatováno, že autoři souhrnného článku o imunomodulátorech určených k prevenci infekcí dýchacích cest u dětí (Cardinale, 2015) dospěli k závěru, že nejsou dostupné dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Luivac u pediatrické populace. Do dostupných studií zřejmě nebyl zařazen žádný pacient s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou bronchitidou. Informace o bezpečnosti

z klinických studií i z farmakovigilančních údajů byly v souladu se známým bezpečnostním profilem popsaným v informacích o přípravku, přičemž byly hlášeny vzácné případy hypersenzitivních/alergických reakcí.

Přípravek Respivax je indikován k profylaxi a léčbě chronických a opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 3 let věku. Pro přípravek Respivax nebyla provedena žádná solidní studie. Z jedné malé studie kontrolované placebem a z 8 observačních, nekontrolovaných studií byly hlášeny příznivé účinky, přičemž u všech těchto studií byly zjištěny závažné metodologické nedostatky. Celkově byl hlášen jeden nežádoucí účinek léčivého přípravku Respivax, pro který nebylo provedeno hodnocení příčinné souvislosti, z čehož zjevně vyplývá závažná míra nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Lantigen B je indikován k profylaxi a léčbě opakovaných nebo bakteriálních infekcí horních cest dýchacích u dospělých a dětí, k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a infekcí horních cest dýchacích u dětí nebo k prevenci opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 3 let věku. Příznivé účinky přípravku Lantigen B, pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest, byly pozorovány u dospělých a dětí v řadě starších studií, u kterých byly zjištěny metodologické nedostatky. Novější, solidněji navržené studie hlásí rozporuplné výsledky, neboť jedna studie nedokázala prokázat statisticky významný účinek oproti placebo u dospělých a dětí, zatímco statisticky významné výsledky jiné studie provedené pouze u dospělých je třeba s ohledem na zjištěné metodologické nedostatky vykládat obezřetně (Braidó, 2014). Metaanalýza, která hlásila příznivé účinky, také vykazovala řadu nedostatků a držitel rozhodnutí o registraci ji plánuje přepracovat. Nebyla identifikována žádná studie, která by hodnotila účinky přípravku Lantigen B v rámci léčby infekcí dýchacích cest. V uplynulých 12 letech bylo shromážděno pouze několik málo nežádoucích účinků léčivého přípravku, což může ukazovat na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Buccalin je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a opakovaných bakteriálních infekcí horních cest dýchacích u dětí starších 6 měsíců nebo k profylaxi bakteriálních infekcí dýchacích cest bez věkového omezení. Nedávná randomizovaná, kontrolovaná studie poskytla omezené důkazy o některých příznivých účincích v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest u dospělých (statisticky významné zlepšení v počtu dnů trvání infekce dýchacích cest). Klinická relevance těchto výsledků je nejistá vzhledem k tomu, že pro důležité sekundární cílové parametry nebyla zjištěna žádná převaha nad placebem. Omezené důkazy o účinnosti v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest u dětí vychází zejména z jedné retrospektivní studie. Pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest u dětí, nebyla provedena žádná solidní studie, určité omezené důkazy o účinnosti nicméně poskytuje jedna retrospektivní kohortová studie a dvě malé randomizované, kontrolované studie. V uplynulých 16 letech bylo zaznamenáno pouze 9 případů výskytu nežádoucích účinků léčivého přípravku, což může ukazovat na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Ismigen je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a v některých členských státech k léčbě akutní, subakutní, opakované nebo chronické infekce dýchacích cest a v jednom členském státě také u dětí od 3 let věku. Jedna malá, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie kontrolovaná placebem a několik podpůrných studií s metodologickými nedostatky poskytují určité důkazy o účinnosti přípravku Ismigen v rámci profylaxe infekcí horních cest dýchacích u dospělých. Dvě dvojitě zaslepené, randomizované studie kontrolované placebem hodnotící přípravek Ismigen v rámci profylaxe infekcí dolních cest dýchacích u dospělých poskytují rozporuplné výsledky. Pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest u dětí, nebyla provedena žádná solidní studie, nicméně několik malých, otevřených studií prokázalo pozitivní výsledky. Nebyla identifikována žádná studie, která by hodnotila účinek přípravku Ismigen v rámci léčby infekcí dýchacích cest. Přezkum bezpečnostního profilu přípravku Ismigen potvrdil známé riziko závažných hypersenzitivních reakcí. Byly zaznamenány dva případy Guillain-Barrého syndromu, jejichž příčinná souvislost dosud není známa kvůli nedostatku informací a chybějící řádné analýze pozorovaných výsledků v porovnání s očekávanými výsledky podle věkových skupin.

Přípravek Broncho-Vaxom je indikován k prevenci a léčbě opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí. V jednom členském státě je indikace u dětí omezena na opakované bakteriální infekce horních cest dýchacích, zatímco v pěti jiných je tento přípravek rovněž obecně schválen k imunoterapii. V závislosti na členském státu se pediatriká indikace vztahuje na děti od 1 roku věku, od 6 měsíců věku nebo nemá omezení. Ačkoli většina dvojité zaslepených, randomizovaných studií kontrolovaných placebem a podpůrných studií hlásila pozitivní účinky přípravku Broncho-Vaxom, nelze tyto výsledky považovat za solidní důkaz o účinnosti u dospělých nebo u dětí, neboť byly konstatovány metodologické nedostatky. Přezkum bezpečnostního profilu přípravku Broncho-Vaxom potvrdil známé riziko závažných hypersenzitivních reakcí. Především byly zaznamenány dva život ohrožující případy anafylaktických reakcí a jedno hlášení případu toxické epidermální nekrolýzy u 5letého dítěte, jejichž příčinná souvislost zůstává nejistá.

Přípravek Ribomunyl je indikován k profylaxi opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dětí starších 2 nebo 6 let v závislosti na lékové formě a opakovaných sekundárních infekcích v souvislosti s chronickou bronchitidou u dospělých. Ve všech dvojité zaslepených, randomizovaných studiích kontrolovaných placebem, u nichž byly konstatovány metodologické nedostatky, byly pozorovány rozporuplné výsledky. Nedávná kvalitně navržená dvojité zaslepená, randomizovaná studie kontrolovaná placebem provedená u dětí neprokázala žádný významný účinek přípravku Ribomunyl, pokud jde o primární cílový parametr (tj. počet infekcí horních cest dýchacích) a většinu sekundárních cílových parametrů. Po opětovném vystavení byl hlášen smrtelný případ alergické horečky vyvolané léčivým přípravkem.

Přípravek Polyvaccinum ve formě nosních kapek je indikován k profylaxi a léčbě opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dospělých a dětí od 6 měsíců věku a ve formě injekční suspenze k profylaxi a léčbě nebo doplňující léčbě dlouhotrvající, chronické a opakované infekce dýchacích cest u dospělých a dětí od 2 let věku. Pro přípravek Polyvaccinum nebyla provedena žádná solidní studie a nebyly zjištěny žádné údaje o jeho použití u dospělých. Několik studií s významnými metodologickými nedostatky hlásilo příznivé výsledky použití injekční suspenze i nosních kapek. Hlášení po uvedení přípravku na trh se týkala u jedné lékové formy především reakcí v místě vpichu a u druhé lékové formy příznaků a symptomů „podobných chřipce“. Existuje podezření na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Celkově vzato jsou dostupné údaje nekvalitní a neposkytují solidní důkazy o účinnosti uvedených přípravků ve schválených indikacích. Omezené údaje poskytují určité důkazy o účinnosti v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest, a to v různé míře v závislosti na přípravku a na věkové skupině. Novější kvalitně navržené randomizované, kontrolované studie (např. AIACE, ACASP, CLEARI) neprokázaly účinnost přípravku Ismigen u dospělých s chronickou obstrukční plicní nemocí, přípravku Luivac u dospělých převážně s infekcemi horních cest dýchacích a přípravku Ribomunyl u dětí s infekcemi horních cest dýchacích, ačkoli v některých těchto studiích byla výchozí míra infekce velmi nízká, což komplikovalo interpretaci výsledků. Skupina SAG AI byla toho názoru, že extrapolace klinických účinků léčivých přípravků v rámci profylaxe infekcí horních cest dýchacích na dolní cesty dýchací a opačně není vědecky odůvodněná, neboť infekce horních cest dýchacích a infekce dolních cest dýchacích jsou různé skupiny onemocnění. Je třeba poznamenat, že pracovní skupina Evropské společnosti pro respirační onemocnění a Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční onemocnění pro zvládání infekcí dolních cest dýchacích u dospělých perorálně podávané bakteriální lyzáty nedoporučuje (Woodhead, 2011). Skupina SAG AI dospěla k závěru, že údaje ukazují na jistou účinnost těchto přípravků v rámci profylaxe, pouze pokud jde o infekce horních cest dýchacích, coby sekundární prevence pro populace se zvýšeným rizikem. Výbor CHMP konstatoval, že ačkoli závažné infekce dolních cest dýchacích lze jasně odlišit od infekcí horních cest dýchacích (např. zhoršení astmatu, pneumonie), řada infekcí horních cest dýchacích může vést k postižení průdušek. Výbor CHMP rovněž poznamenal, že ačkoli některé studie naznačují, že pozorované pozitivní účinky byly

spojeny hlavně s infekcemi horních cest dýchacích, ve většině studií nebylo možné rozlišit účinky týkající se profylaxe infekcí horních cest dýchacích a účinky týkající se profylaxe infekcí dolních cest dýchacích. Na základě dostupných údajů tedy nebylo možné dospět k žádnému jednoznačnému závěru ohledně účinnosti profylaktické indikace.

Nebylo zjištěno žádné nové bezpečnostní riziko a bezpečnostní profil uvedených přípravků zůstává celkově nezměněn. Bylo konstatováno, že se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce. Výbor CHMP poznamenal, že pravděpodobně dochází k nedostatečnému hlášení nežádoucích účinků.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik bakteriálních lyzátů zůstává v rámci profylaxe s ohledem na příslušné registrované podskupiny indikací opakovaných infekcí dýchacích cest nezměněn. Nicméně s ohledem na nedostatek spolehlivých důkazů by držitelům rozhodnutí o registraci těchto přípravků měla být uložena povinnost provést dvojité zaslepenou, multicentrickou, randomizovanou studii fáze IV kontrolovanou placebem v souladu se schválenými protokoly, aby bylo možné podrobněji charakterizovat účinnost a bezpečnost těchto přípravků ve schválených indikacích. Toto stanovisko podpořila i skupina SAG AI. Držitelé rozhodnutí o registraci se vybízejí, aby při navrhování těchto studií vyhledali vědecké poradenství relevantních příslušných orgánů.

Pro přípravky Respivax, Lantigen B, Ismigen a Polyvaccinum nebyly identifikovány žádné údaje o léčbě infekcí dýchacích cest, zatímco v případě údajů dostupných pro přípravek Broncho-Vaxom byly zaznamenány významné metodologické nedostatky a jedná se o vzorek malé velikosti. Rovněž bylo dohodnuto, že léčebná indikace by neměla naznačovat léčebné účinky, ale spíše to, že tyto přípravky lze použít k zamezení komplikací infekcí dýchacích cest nebo dalších infekcí. Skupina SAG rovněž dospěla k závěru, že extrapolace klinických účinků v rámci profylaxe infekcí horních a dolních cest dýchacích na léčbu těchto infekcí a opačně není vědecky odůvodněná, s čímž výbor CHMP souhlasil. S ohledem na tato vysvětlení a na chybějící údaje prokazující klinický účinek v rámci léčby dospěl výbor CHMP k závěru, že léčebná indikace vhodným způsobem nezohledňuje zamýšlené použití přípravků a jakýkoli odkaz na léčebný účinek by měl být vymazán.

Některé indikace v současné době konkrétně uvádějí, že přípravky by měly být používány pouze v případě bakteriálních infekcí. Pro toto tvrzení nicméně neexistují žádné důvody, neboť v dostupných studiích nebyla provedena diagnóza patogenu. S ohledem na závažnost pneumonie dospěl výbor CHMP navíc k závěru, že do souhrnu údajů o přípravku všech přípravků s nespécifikovanou indikací infekcí dýchacích cest by mělo být doplněno upozornění, v rámci kterého bude doporučeno nepoužívat přípravek k prevenci pneumonie, a to kvůli chybějícím údajům prokazujícím účinnost v rámci profylaxe tohoto typu infekce.

Výbor CHMP přezkoumal vhodnost složení a lékových forem určených k použití u schválených pediatrických populací do 5 let věku a dospěl k závěru, že pro přípravky Respivax, Buccalin a Ismigen a přípravek Polyvaccinum ve formě injekční suspenze je třeba provést studie přijatelnosti u dětí mladších 5 let. Ve všech informacích o přípravku v členských státech EU by měla být výslovně uvedena minimální věková hranice, od níž lze použít přípravek Luivac (od 4 let věku). S ohledem na velikost tablety by přípravek Buccalin také neměl být používán u dětí mladších 2 let a indikaci je třeba náležitě upravit.

Výbor CHMP rovněž konstatoval, že přípravek Polyvaccinum obsahuje fenol, což je pomocná látka, jejímuž použití je třeba zamezit. Držitel rozhodnutí o registraci do 1. čtvrtletí 2022 zaregistruje lékové formy tohoto přípravku se změněným složením bez fenolu.

Na závěr lze říci, že výbor CHMP považuje poměr přínosů a rizik přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění za nezměněný v rámci profylaxe s ohledem na registrované podskupiny indikací opakovaných infekcí dýchacích cest za předpokladu, že do 1. čtvrtletí 2026 bude podrobněji charakterizována jejich účinnost a bezpečnost na základě dvojité zaslepené,

multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze IV pro tuto indikaci, a za předpokladu, že budou provedeny schválené změny informací o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů určené k použití u respiračních onemocnění.
- Výbor CHMP posoudil veškeré údaje předložené pro léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů určené k použití u respiračních onemocnění, což zahrnovalo písemné odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci a ústní vysvětlení, informace předložené třetí stranou i názory vyjádřené vědeckou poradní skupinou pro antiinfektiva.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že celkově vzato dostupné údaje vykazují závažné nedostatky a neposkytují spolehlivé důkazy o účinnosti těchto přípravků ve schválených indikacích. Omezené údaje poskytují určité důkazy o účinnosti v rámci profylaxe opakovaných infekcí dýchacích cest, a to v různé míře v závislosti na přípravku a na věkové skupině. Ohledně účinnosti v této indikaci nicméně nelze dospět k jednoznačnému závěru.
- Výbor CHMP vzal v úvahu nedostatek důkazů v léčebné indikaci a skutečnost, že formulace týkající se léčby nezohledňuje zamýšlené klinické použití pro tuto indikaci. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že léčebná indikace není vhodná a měla by být odstraněna.
- Výbor CHMP vzal rovněž v úvahu nedostatek důkazů z klinických studií hodnotících použití těchto přípravků k prevenci pneumonie, která patří mezi závažné infekce, a dospěl tudíž k názoru, že tato indikace by neměla být doporučována.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že přezkoumané údaje o bezpečnosti byly v souladu se známým profilem přípravků.
- Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění zůstává nezměněn v profylaktické indikaci za předpokladu, že účinnost a bezpečnost těchto přípravků budou podrobněji charakterizovány na základě vhodné dvojité zaslepené, multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze IV (nebo většího počtu takových studií).

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených pro použití u respiračních onemocnění za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění.

Příloha III

Změny příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

Poznámka:

Tyto změny údajů o přípravku jsou výsledkem procedury přezkoumání.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány kompetentními úřady členských států ve spolupráci s referenčním členským státem v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/ES.

Změny příslušných bodů údajů o přípravku

[Stávající informace o přípravku se mění (vložením, nahrazením nebo případně odstraněním textu) u všech přípravků v Příloze I, aby reflektovaly níže uvedené schválené znění.]

Souhrn údajů o přípravku

[...]

4.1 Terapeutické indikace

[U všech přípravků je třeba indikace u onemocnění dýchacích cest nahradit níže uvedenými indikacemi u dospělých a pediatrické populace.]

U DOSPĚLÝCH

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí dýchacích cest u dospělých je třeba indikace upravit následovně.]

Profylaxe recidivujících infekcí dýchacích cest u dospělých.

[U přípravku indikovaného pouze k léčbě infekcí horních cest dýchacích u dospělých je třeba indikace upravit následovně.]

Profylaxe recidivujících infekcí horních cest dýchacích u dospělých.

U PEDIATRICKÉ POPULACE

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí dýchacích cest u pediatrické populace je třeba indikace upravit následovně.]

Profylaxe recidivujících infekcí dýchacích cest u <věková skupina>.

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí horních cest dýchacích u pediatrické populace je třeba indikace upravit následovně.]

Profylaxe recidivujících infekcí horních cest dýchacích u <věková skupina>.

[U věkové skupiny je třeba upravit minimální věk takto:

Luivac a související názvy: děti od 4 let

Buccalin a související názvy: děti od 2 let

U přípravků Respivax, Lantigen B, Ismigen, Broncho-Vaxom, Ribomunyl, Polyvaccinum a přípravků se souvisejícími názvy není změna aktuálně povoleného minimálního věku nutná; nicméně v souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku mají být v indikaci uvedena věková rozmezí.]

[Související změny je třeba podle potřeby provést v celém souhrnu údajů o přípravku.]

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[U přípravků registrovaných k profylaxi nespecifikované rekurentní infekce dýchacích cest je třeba doplnit následující upozornění a podle potřeby provést související změny v celém souhrnu údajů o přípravku.]

[...]

Nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií, které by prokazovaly, že <užívání> <používání>

<přípravku> může zabránit pneumonii. Proto se podávání <přípravku> jako prevence pneumonie nedoporučuje.

[...]

Příbalová informace

[...]

1. Co je <přípravek> a k čemu se <užívá> <používá>

[U všech přípravků je třeba indikace u onemocnění dýchacích cest nahradit níže uvedenými indikacemi u dospělých, dospívajících a dětí.]

U DOSPĚLÝCH

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí dýchacích cest u dospělých je třeba indikace upravit následovně.]

Předcházení opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých.

[U přípravku indikovaného pouze k léčbě infekcí horních cest dýchacích u dospělých je třeba indikace upravit následovně.]

Předcházení opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dospělých.

U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí dýchacích cest u pediatrické populace je třeba indikace upravit následovně.]

Předcházení opakovaných infekcí dýchacích cest u <věková skupina>.

[U přípravku indikovaného k léčbě infekcí horních cest dýchacích u pediatrické populace je třeba indikace upravit následovně.]

Předcházení opakovaných infekcí horních cest dýchacích u <věková skupina>.

[U věkové skupiny je třeba upravit minimální věk takto:

Luivac a související názvy: děti od 4 let

Buccalin a související názvy: děti od 2 let

U přípravku Respivax, Lantigen B, Ismigen, Broncho-Vaxom, Ribomunyl, Polyvaccinum a přípravku se souvisejícími názvy není změna aktuálně povoleného minimálního věku nutná; v indikaci ale mají být uvedena věková rozmezí.]

[Související změny je třeba podle potřeby provést v celé příbalové informaci.]

[...]

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> používat

[...]

Upozornění a opatření

[...]

[U přípravků registrovaných k prevenci nespecifikované recidivující infekce dýchacích cest je třeba doplnit následující upozornění a podle potřeby provést související změny v celé příbalové informaci.]

Užívání <přípravek> k zabránění zápalu plic se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje z klinických studií, které by takový účinek prokazovaly.

Příloha IV
Podmínky registrace (registrací)

Podmínky registrace (registrací)

Držitelé rozhodnutí o registraci splní níže uvedenou podmínku ve stanovené lhůtě a příslušné orgány zajistí splnění tohoto:

<p>Každý držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží pro svůj léčivý přípravek / své léčivé přípravky výsledky dvojité zaslepené, multicentrické, randomizované studie kontrolované placebem (nebo většího počtu takových studií) v souladu se schválenými protokoly s cílem podrobněji charakterizovat účinnost a bezpečnost svého přípravku / svých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů v příslušné schválené indikaci / příslušných schválených indikacích. Populace studií by měla být pro schválenou indikaci / schválené indikace reprezentativní. Protokoly by měly být schváleny příslušnými vnitrostátními orgány.</p> <p>Zprávu z klinické studie je třeba předložit příslušným vnitrostátním orgánům do:</p>	<p>31. března 2026</p>
---	------------------------