



Vakcína založená na duálním konstruktu HVT: Bezpečná a účinná ochrana (tlumení / podpora tlumení) MD, ND a ILT

ÚVOD

Krůtí herpesvirus (HVT) prokazatelně přetrvává v očkováných hejnech, kde vyvolává stabilní imunitní odpověď. Z toho důvodu je HVT ideální páteří strukturou vakcíny založené na duálním konstruktu. Geny vložené do genomu HVT kódují specifické imunogenní proteiny, které jsou exprimovány v infikovaných hostitelských buňkách. Tyto buňky následně rozpoznává imunitní systém drůbeže, což vede ke stimulaci produkce protilátek a budování buněčné imunity. Imunitní odpověď vyvolaná vakcinací HVT poskytuje celoživotní imunitu, pokud je dosažen minimální práh produkce imunogenních proteinů.

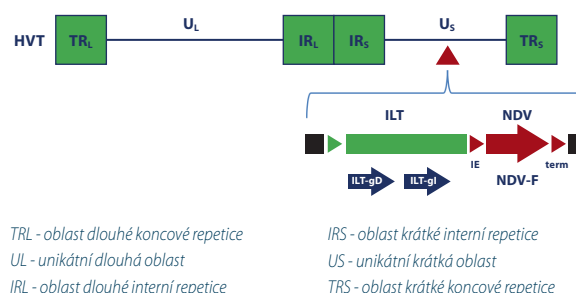
Innovax®-ND-ILT obsahuje geny kódující proteiny gD a gI viru infekční laryngotracheitidy (ILT) a také protein F viru Newcastlešské choroby (NDV) – chrání tak nejen proti Markově nemoci (MD), ale současně i proti ND a ILT. ND a ILT se mohou v hejnu vyskytovat současně. V takové situaci však není možné použít za účelem souběžné ochrany proti oběma těmto patogenům kombinaci vakcín HVT-ND a HVT-ILT, a to kvůli popsané interferenci mezi vakcínami založenými na konstruktu s HVT. Proto bylo doposud nutné vybrat si jednu z těchto vakcín. Vakcína Innovax®-ND-ILT tento problém řeší a chrání hejna současně proti ND i ILT.

KONSTRUKCE VAKCÍNY INNOVAX®-ND-ILT

Vědci zpočátku pracují s vakcínou proti HVT, kterou rozdělí na fragmenty DNA, jež jsou klonovány a konzervovány na plasmidech.

Tyto naklonované překrývající se segmenty DNA na páteřních plasmidech jsou inokulovány do buněk kuřecích embryonálních fibroblastů (CEF), kde dojde k opětovnému sestavení na místech překryvů. Poté jsou linearizovány a plasmidový nosič je vstřebán pomocí vhodných enzymů. „Kazeta“ DNA obsahující geny pro produkci proteinů gD, gI a F je vložena do specifického regionu „US 2“, napojeného promotorovými aminokyselinovými sekvencemi

Obrázek 1. Schéma konstrukce vakcíny Innovax®-ND-ILT



na jednom konci a koncovými aminokyselinovými sekvencemi na druhém konci (Obrázek 1).

Celý genom je poté testován metodou Southernova přenosu (přenos DNA na hybridizační membránu) s použitím série restrikčních enzymů a DNA sond s cílem zajistit, že všechny segmenty se přesně sestavily požadovaným způsobem a nedošlo k inkorporaci plasmidové DNA.

BEZPEČNOST

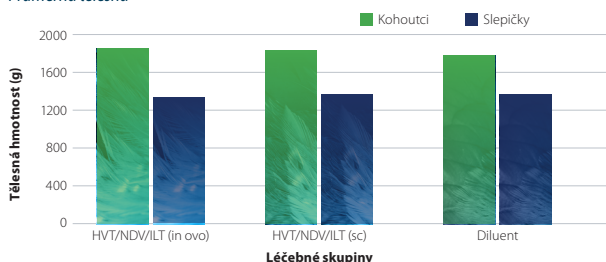
- Fenotyp i genotyp jsou stabilní

	IFA pozitivní plaky/celkem (% exprese)		
Vírové inokulum	ILT gD	ILT gI	NDV F
Pasáž 0	121/121 (100%)	147/147 (100%)	137/137 (100%)
P+5	90/90 (100%)	107/107 (100%)	92/92 (100%)

- 5 zpětných pasáží u kuřat
- Genová stabilita byla stanovena pomocí PCR a sekvenování
- Fenotypová stabilita byla stanovena pomocí monoklonálních nebo polyklonálních protilátek imunofluorescenční metodou (IFA).
- Matečné inokulum viru (MSV) bylo inokulováno in ovo nebo subkutánně při >10x terénní dávky
- Vakcína neovlivnila líhivost 18denních embryí
 - 87% líhivost s MSV vs. 83% líhivost s diluentem

- Po 5 zpětných pasážích nebyl zjištěn návrat k virulenci
- Innovax®-ND-ILT vykazuje stejný tkáňový tropismus a spektrum hostitelů (kur domácí, krůta, křepelka) jako rodičovský kmen
- Nebyl zjištěn významný rozdíl v průměrné tělesné hmotnosti drůbeže dostávající MSV nebo placebo
- Innovax®-ND-ILT nezpůsobuje vylučování viru a jeho kontaktní šíření na kontrolní drůbež: nemůže tedy dojít k infekci v dané hale ani k šíření do sousedních chovů. Jedinci, které se nepodaří naočkovat, „propadnou sítím“: nutná je přesnost vakcinace

Průměrná tělesná

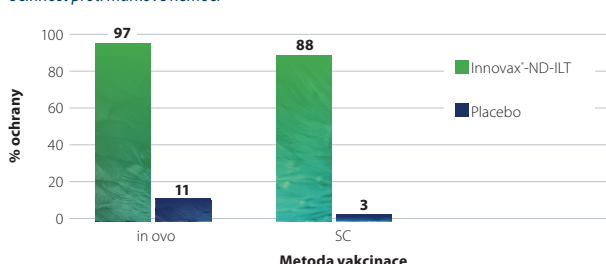


ÚČINNOST

Účinnost proti Markově nemoci

- Vejce bez specifických patogenů (SPF) byla inokulována in ovo v 18 dnech embryonace, nebo byla očkována SPF kuřata v 1 dni věku dávkou < 3000 pfu (jednotek tvořících plaky) vakcíny
- Kuřata byla ve věku 5 dnů vystavena čelení intraperitoneální injekcí (v souladu s ustanoveními hlavy 9 Sbírky federálních nařízení USA [dále jen 9 CFR]) virulentním kmenem GA5 viru Markovy nemoci
- U kuřat byly po dobu 49 dnů hodnoceny klinické příznaky a makroskopické léze Markovy nemoci

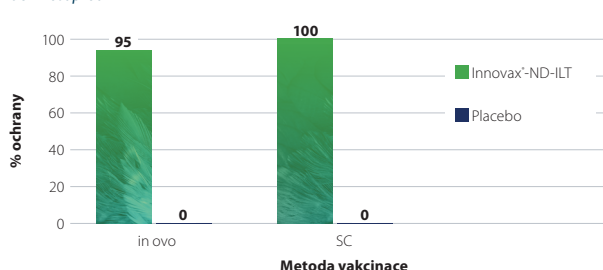
Účinnost proti Markově nemoci



Účinnost proti Markově nemoci

- Vejce bez specifických patogenů (SPF) byla inokulována in ovo v 18 dnech embryonace, nebo byla očkována SPF kuřata v 1 dni věku dávkou < 3000 pfu vakcíny
- Kuřata byla vystavena ve 4 týdnech věku čelení intramuskulární injekcí (podle 9 CFR) virulentním čelenčním kmenem Texas GB
- U kuřat byly po dobu 14 dnů hodnoceny klinické příznaky Newcastlešské choroby

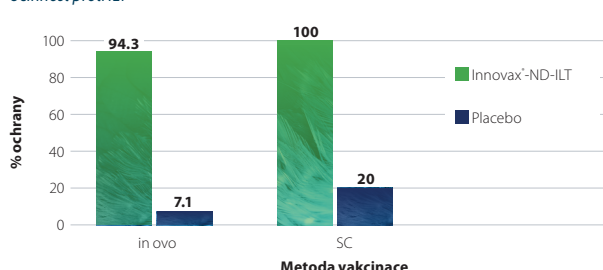
Účinnost proti ILT



Účinnost proti Newcastlešské chorobě

- Vejce bez specifických patogenů (SPF) byla inokulována in ovo v 18 dnech embryonace, nebo byla očkována SPF kuřata v 1 dni věku dávkou < 3000 pfu vakcíny
- Kuřata byla podrobena intratracheální čelení ve věku 4 týdnů (podle 9 CFR) virulentním čelenčním kmenem ILT Lot 96-3, kterou poskytl americké ministerstvo zemědělství (USDA)
- U kuřat byly po dobu 10 dnů hodnoceny klinické příznaky infekční laryngotracheitidy nebo byl zaznamenáván úhyn

Účinnost proti ILT



ZÁVĚR

Vakcína Innovax®-ND-ILT je založena na duálním konstruktu s HVT. Poskytuje imunitu proti Markově chorobě, Newcastlešské chorobě a infekční laryngotracheitidě. Vakcína vykazuje mimořádnou stabilitu, bezpečnost a účinnost, díky nimž poskytuje ochranu proti dvěma významným respiračním onemocněním. Navíc není spojena s rizikem vzniku reakcí na očkování a šíření živého viru, které bývá spojováno s aplikací konvenčních živých respiračních vakcín připravených s použitím kuřecích embryí. Chovatelé tak již nebudou muset při hledání způsobu vakcinace, který nevyvolává nežádoucí reakce, volit mezi vakcínou proti ND nebo ILT.

Podrobné informace o studiích shrnutých v tomto technickém bulletinu najdete v publikaci Gergen, L a kol. 2019, Avian Pathology Vol 48, No. 1, strany 45 –56. <https://doi.org/10.1080/03079457.2018.1546376>

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

Innovax-ND-ILT koncentrát a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pro kura domácího

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer
Nizozemsko

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Innovax-ND-ILT koncentrát a rozpouštědlo pro injekční suspenzi pro kura domácího

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každá dávka rekonstituované vakcíny (0,2 ml pro subkutánní podání nebo 0,05 ml pro podání *in ovo*) obsahuje:

Buněčně asociovaný živý rekombinantní herpes virus krůt (kmen HVT/NDV/ILT) exprimující fúzní protein viru Newcastlešské choroby a glykoproteiny gD a gI viru infekční laryngotracheitidy: $10^{3,3} - 10^{4,3}$ PFU*.

*PFU: plak formující jednotky

Koncentrát a rozpouštědlo pro injekční suspenzi.

Buněčný koncentrát: načervenalý až červený buněčný koncentrát.

Rozpouštědlo: čirý, červený roztok.

4. INDIKACE

K aktivní imunizaci jednodenních kuřat nebo 18-19 dnů starých embryonovaných vajec kura domácího:

- za účelem redukce mortality a klinických příznaků vyvolaných virem Newcastlešské choroby (ND),
- za účelem redukce mortality, klinických příznaků a lézí vyvolaných virem aviární infekční laryngotracheitidy (ILT) a virem Markovy choroby (MD).

Nástup imunity:

- ND: 5 týdnů věku,
- ILT: 4 týdnů věku,
- MD: 9 dní.

Trvání imunity:

- ND: 62 týdnů,
- ILT: 62 týdnů,
- MD: celé rizikové období.

5. KONTRAINDIKACE

Nejsou.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejsou známy.

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Kur domácí a embryonovaná vejce kura domácího.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Po rozpuštění podajte 1 dávku 0,2 ml vakcíny pro kuře subkutánní injekcí do krku nebo podajte 1 dávku 0,05 ml vakcíny pro vejce injekčním podáním *in ovo*.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Vak s vakcínou by měl být v průběhu vakcinace jemně a často promícháván krouživým pohybem pro zaručení setrvaní suspenze vakcíny v homogenním stavu a podání správného titru vakcinačního viru (např. v průběhu prodlouženého podávání vakcíny).

Příprava vakcíny:

V průběhu přípravy a podání mají být dodržována obvyklá aseptická opatření. Manipulace s tekutým dusíkem má být vykonávána v dobře větraných prostorách.

- Pro rekonstituci použijte rozpouštědlo pro drůbeží vakcíny obsahující suspenzi buněk. Rekonstituuje vakcínu podle následující tabulky:

Pro subkutánní podání vakcínu rekonstituuje v souladu s následující tabulkou:

Vak rozpouštědla	Počet ampulí vakcíny pro subkutánní podání
Vak se 400 ml rozpouštědla	1 ampule obsahující 2000 dávek
Vak se 400 ml rozpouštědla	2 ampule obsahující 4000 dávek
Vak se 800 ml rozpouštědla	1 ampule obsahující 4000 dávek

Pro podání *in ovo* vakcínu rekonstituuje v souladu s následující tabulkou:

Vak rozpouštědla	Počet ampulí vakcíny pro podání <i>in ovo</i>
Vak se 400 ml rozpouštědla	4 ampule obsahující 2000 dávek
Vak se 400 ml rozpouštědla	2 ampule obsahující 4000 dávek
Vak se 800 ml rozpouštědla	8 ampule obsahující 2000 dávek
Vak se 800 ml rozpouštědla	4 ampule obsahující 4000 dávek

Rozpouštědlo musí být v době mísení čiré, červené barvy, bez sedimentu a pokojové teploty (15-25 °C).

- Příprava vakcíny má být naplňována před vyndáním ampulí z tekutého dusíku a předem je potřeba vypočítat přesné množství ampulí s vakcínou a potřebné množství rozpouštědla. Po vyndání ampulí z držáku již na ampuli nejsou k dispozici informace o množství dávek, proto musí být přijata zvláštní opatření s cílem zajistit, že nedojde k záměně ampulí s různým počtem dávek, a že se použije správné rozpouštědlo.
- Než vyjmete ampuli z kontejneru s tekutým dusíkem, chraňte si ruce rukavicemi, dlouhými rukávy a použijte masku na obličej a ochranné brýle. Když vytahujete ampuli z držáku, uchopte ji tak, aby dlaň ruky v rukavici směřovala od těla a obličeje.
- Když vytahujete držák s ampulemi z kontejneru, vyjměte pouze ampuli(e), kterou(i) ihned použijete. Doporučuje se manipulovat současně s maximálně 5 ampulemi (pouze z jednoho držáku). Po vyjmutí ampule(i), zbývající ampule ihned vložte zpět do koše v kontejneru s tekutým dusíkem.
- Rozpusťte obsah ampule(i) rychle ponořením ampule do čisté vody o teplotě 25-27 °C. Pro rozptýlení obsahu jemně točte ampuli (ampulemi). Pro zachování buněk je důležité, aby byla suspenze ihned po rozpuštění smíchána s rozpouštědlem. Osušte ampuli, zlomte ji u jejího krčku a ihned postupujte způsobem, jak je popsáno níže.
- Jemně nasajte obsah ampule do sterilní stříkačky opatřené jehlou velikosti 18.

- Propíchněte jehlou zátku vaku rozpouštědla a poté pomalu a jemně přidejte obsah stříkačky k rozpouštědlu. Jemně točte a převratte vak, aby se vakcína promíchala. Odeberte malé množství rozpouštědla z vaku do stříkačky a vypláchněte ampuli. Vstříkněte zbylý obsah ampule jemně do vaku s rozpouštědlem. Vytáhněte stříkačku a převratte vak (6-8 krát), aby se vakcína smíchala.
- Vakcína je tímto připravena k použití. Po přidání obsahu ampule do rozpouštědla získáte hotový přípravek, kterým je čirá injekční suspenze červené barvy.

Kontrola správného uchování:

Pro kontrolu správného uchování a přepravu jsou ampule v kontejneru s tekutým dusíkem umístěny vzhůru dnem. Pokud je zamražená suspenze umístěna ve hrotu ampule, indikuje to rozpuštění vakcíny a vakcína nesmí být použita.

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

Bez ochranných lhůt.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Buněčný koncentrát:

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v tekutém dusíku (pod -140 °C).

Rozpouštědlo:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Kontejner:

Uchovávejte kontejner s tekutým dusíkem v čisté, suché a dobře ventilované místnosti, bezpečně uložený ve vzpřímené poloze, mimo místnosti určené pro lihnutí/pro kuřata.

Doba použitelnosti po rekonstituci podle návodu: 2 hodiny.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Vakcinovat pouze zdravá zvířata.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

Jelikož se jedná o živou vakcínu, vakcinační kmen je vylučován z vakcinovaných ptáků a může se rozšířit na krůty. Bezpečnostní studie prokázaly, že kmen je pro krůty bezpečný. Je však třeba přijmout preventivní opatření, aby se zabránilo přímému nebo nepřímému kontaktu mezi vakcinovaným kurem domácím a krůtami.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Manipulace s tekutým dusíkem má být vykonávána v dobře větraných prostorách. Innovax-ND-ILT je virová suspenze balená ve skleněných ampulích uchovávaných v tekutém dusíku. Při vyndávání ampulí z kontejneru s tekutým dusíkem by měly být použity ochranné prostředky pozůstávající z rukavic, dlouhých rukávů, masky na obličej a brýlí. Aby se zabránilo vážným zraněním kapalným dusíkem nebo ampulemi při jejich vyndávání z kontejneru, držte dlaň ruky (navlečené do rukavice), ve které držíte ampuli, směrem od těla a obličeje. Mělo by být zajištěno, aby se zabránilo kontaminaci vašich rukou, očí a oblečení suspenzí. **UPOZORNĚNÍ:** Je známo, že ampule mohou explodovat při vystavení náhlým změnám teploty. Nerozmrazujte je v horké nebo v ledové vodě. Ampule rozmrazujte v čisté vodě o teplotě 25-27 °C.

Snáška:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během snášky.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dokládají, že vakcínu lze mísit ve stejném rozpouštědle a podávat subkutánně s Nobilis Rismavac. Pro toto smíšené podání byl prokázán nástup imunity proti Markově chorobě 5 dnů.

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dokládají, že Nobilis ND Clone 30 nebo Nobilis ND C2 může být podáván jednodenním kuřatům, která byla vakcinována přípravkem Innovax-ND-ILT buď subkutánně nebo podáním *in ovo*. Pro takové souběžné použití byl prokázán nástup imunity proti Newcastlešské chorobě 2 týdnů.

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dokládají, že Nobilis IB Ma5 nebo Nobilis IB 4-91 může být podáván jednodenním kuřatům, která byla vakcinována přípravkem buď subkutánně nebo podáním *in ovo*.

Nejsou dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti této vakcíny, pokud je podávána zároveň s jiným veterinárním léčivým přípravkem, vyjma výše zmíněných přípravků. Rozhodnutí o použití této vakcíny před nebo po jakémkoliv jiném veterinárním léčivém přípravku musí být provedeno na základě zvážení jednotlivých případů.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

Nebyly pozorovány žádné příznaky po podání desetinásobné dávky.

Inkompatibility:

Nemísť s jiným veterinárním léčivým přípravkem, vyjma a rozpouštědla dodaného pro použití s veterinárním léčivým přípravkem nebo s vakcínou Nobilis Rismavac.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

18.3.2021

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

15. DALŠÍ INFORMACE

Vakcína je buněčně asociovaný živý rekombinantní herpes virus krůt (HVT) exprimující F protein viru Newcastlešské choroby a gD a gI glykoproteiny viru infekční laryngotracheitidy. Vakcína indukuje aktivní imunitu proti Newcastlešské chorobě, infekční laryngotracheitidě a Markově chorobě u kura domácího.

Velikosti balení:

1 ampule obsahující 2 000 nebo 4 000 dávek. Ampule jsou skladovány v držáku, na držáku je připevněn barevný klip zobrazující počet dávek (2 000 dávek: lososově růžový klip a 4 000 dávek: žlutý klip).

Vak s 400 ml rozpouštědla nebo vak s 800 ml rozpouštědla.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.