

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp. zn. sukls129010/2011 a sukls129016/2011 a příloha ke sp. zn. sukls94534/2011 a sukls94592/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENGERIX-B 10 µg
ENGERIX-B 20 µg

Rekombinantní (rDNA) vakcína proti hepatitidě B, adsorbovaná.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Antigenum tegiminis hepatitis B*.

ENGERIX-B 10 µg: 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Antigenum tegiminis hepatitis B* 10 µg.
ENGERIX-B 20 µg: 1 dávka (1 ml) obsahuje: Antigenum tegiminis hepatitis B* 20 µg.

* vyrobeno metodou genového inženýrství na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Engerix-B je sterilní kalná suspenze s pomalu se usazujícím sedimentem určená k intramuskulárnímu podání.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Engerix-B je indikován k aktivní imunizaci neimunních jedinců proti infekci způsobené všemi známými subtypy viru hepatitidy B (HBV). Skupiny populací, které mají být imunizovány, jsou určeny na základě oficiálních doporučení.

Lze očekávat, že Engerix-B bude chránit i proti hepatitidě D, neboť hepatitida D (vyvolaná delta činitelem) se neobjevuje bez přítomnosti hepatitidy B.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Vakcína s dávkou 10 µg (v 0,5 ml suspenze) je určena k použití u jedinců do 15 let, včetně (včetně novorozenců). Vakcína s dávkou 20 µg (v 1 ml suspenze) je určena k použití u jedinců ve věku 16 let a starších.

Vakcínu s dávkou 20 µg lze rovněž použít u jedinců od 11 let do 15 let (včetně) jako dvoudávkové očkovací schéma v situacích, kde je nízké riziko infekce virem hepatitidy B v průběhu očkování, a kde lze zajistit spolupráci (compliance) v průběhu celého cyklu očkování (viz bod 5.1).

- **Schéma primární imunizace**

Engerix-B 10 µg

Jedinci do 15 let (včetně):

Lze doporučit dvě schémata primární imunizace:

Schéma 0, 1, 6 měsíců, které poskytuje optimální ochranu od 7. měsíce a vede k vysokému titru protilátek.

Zrychlené schéma 0, 1 a 2 měsíce zajistí, že se ochrana vytvoří rychleji a očekává se, že při něm budou pacienti lépe spolupracovat. Aby byla zajištěná dlouhodobá ochrana, je třeba při tomto schématu podat 4. dávku ve 12 měsících, protože titry protilátek jsou po 3. dávce nižší, než při schématu 0, 1, 6 měsíců. U dětí umožní toto schéma současné očkování hepatitidy B s dalšími dětskými vakcínami.

Pacienti s renální insuficiencí, včetně dialyzovaných pacientů

Pacienti s renální insuficiencí, včetně dialyzovaných pacientů, mají sníženou imunitní odpověď na vakcínu proti hepatitidě B. Očkovací látku Engerix-B 10 µg lze použít buď ve schématu 0, 1, 2 a 12 měsíců nebo schématu 0, 1, 6 měsíců. Na základě zkušeností u dospělých mohou vakcíny s vyšší dávkou antigenu zlepšit imunitní odpověď. Po očkování je třeba zvážit provedení sérologických testů. K zajištění protektivních hladin anti-HBs ≥ 10 IU/l mohou být nutné další dávky vakcíny.

Známa nebo předpokládaná expozice HBV

Pokud nastane situace, kdy dojde k nedávné expozici viru HBV (např. poranění o kontaminovanou jehlu), lze první dávku vakcíny Engerix-B aplikovat současně s HBIG, je ale nutné je podat do různých míst (viz bod 4.5). Doporučuje se očkovací schéma 0, 1, 2 - 12 měsíců.

Novorozenci narození matkám-přenašečkám viru HBV

Imunizaci těchto novorozenců vakcínou Engerix-B 10 µg je nutné zahájit při narození a lze využít obě očkovací schémata, buď 0, 1, 2 a 12 měsíců nebo 0, 1 a 6 měsíců, ale první schéma poskytuje rychlejší imunitní odpověď. Pokud jsou dostupné imunoglobuliny proti hepatitidě B (HBIG), podávají se spolu s vakcínou Engerix-B samostatným injekčním vpichem, protože takto je možné zvýšit účinnost ochrany.

Tato očkovací schémata mohou být upravena v souladu s místními očkovacími postupy s ohledem na doporučený věk podání dalších dětských očkovacích látek.

ENGERIX-B 20 µg

Jedinci ve věku 16 let a starší:

Lze doporučit dvě schémata primární imunizace:

Schéma 0, 1, 6 měsíců, které poskytuje optimální ochranu od 7. měsíce a vede k vysokému titru protilátek.

Zrychlené schéma 0, 1 a 2 měsíce zajistí, že se ochrana vytvoří rychleji a očekává se, že při něm budou pacienti lépe spolupracovat. Aby byla zajištěná dlouhodobá ochrana, je třeba při tomto schématu podat 4. dávku ve 12 měsících, protože titry protilátek jsou po 3. dávce nižší, než při schématu 0, 1, 6 měsíců.

Jedinci ve věku 18 let a starší

Ve výjimečných případech, kdy je požadována rychlejší indukce ochrany (např. u osob cestujících do vysoce endemických oblastí, které zahájily očkování proti hepatitidě B během jednoho měsíce před odjezdem), lze podat tři intramuskulární injekce ve schématu 0, 7 a 21 dnů. Při tomto očkovacím schématu se doporučuje ještě 4. dávka 12 měsíců po dávce první.

Jedinci od 11 do 15 let (včetně)

U jedinců od 11 do 15 let (včetně) lze podat 20 µg vakcínu podle schématu 0, 6 měsíců. V tomto případě však nemusí být ochrana proti infekci hepatitidou B zajištěna před podáním druhé dávky (viz bod 5.1). Proto by se toto schéma mělo používat pouze v případech, kdy je během očkování pouze nízké riziko infekce hepatitidou B a kdy je možné zajistit dokončení očkování druhou dávkou. Pokud nemohou být splněny zároveň obě podmínky (např. dialyzovaní pacienti, osoby cestující do endemických oblastí a blízké kontakty infikovaných jedinců), je třeba použít tři dávky nebo zrychlené očkovací schéma 10 µg vakcínou.

Pacienti s renální insuficiencí, včetně dialyzovaných pacientů ve věku 16 let a starší

Primární očkovací schéma u pacientů s renální insuficiencí, včetně dialyzovaných pacientů, je čtyři dvojitě dávky (2 x 20 µg) ve zvolený den, 1 měsíc, 2 měsíce a 6 měsíců od data první dávky. K zajištění stejného nebo vyššího titru protilátek anti-HBs, než je přijatá protektivní hladina 10 IU/l, je třeba očkovací schéma přizpůsobit.

Známa nebo předpokládaná expozice HBV

Pokud nastane situace, kdy dojde k nedávné expozici viru HBV (např. poranění o kontaminovanou jehlu), lze první dávku vakcíny Engerix-B aplikovat současně s HBIG, je ale nutné je podat do různých míst (viz bod 4.5). Doporučuje se očkovací schéma 0, 1, 2 - 12 měsíců.

Tato očkovací schémata mohou být upravena v souladu s místními očkovacími postupy.

- **Přeočkování**

V současné době dostupné údaje nepodporují nutnost přeočkování imunokompetentních jedinců, kteří reagovali na kompletní primární imunizaci (Lancet 2000, 355:561). Imunokompromitovaní jedinci (např. jedinci s chronickým renálním selháním, dialyzovaní pacienti, HIV pozitivní jedinci) by však měli být přeočkováni k udržení titru protilátek anti-

HBs na hladině odpovídající nebo vyšší než je přijatá protektivní hladina 10 IU/l. U těchto imunokompromitovaných subjektů se po očkování doporučuje testování každých 6-12 měsíců.

Je třeba vzít v úvahu národní doporučení pro přeočkování.

- **Zaměnitelnost vakcín proti hepatitidě B**

Viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.

Způsob podání

Engerix-B 10 µg

Vakcína se aplikuje intramuskulárně do oblasti deltového svalu u dětí nebo do anterolaterální strany stehna u novorozenců, kojenců a mladších dětí.

Engerix-B 20 µg

Vakcína se aplikuje intramuskulárně do oblasti deltového svalu u dospělých a dětí.

Výjimečně lze vakcínu aplikovat subkutánně pacientům s trombocytopenií nebo poruchou krvácení.

4.3. Kontraindikace

Engerix-B se nesmí aplikovat jedincům se známou přecitlivělostí na jakoukoli složku vakcíny ani jedincům, u kterých se projeví příznaky přecitlivělosti po předchozím podání vakcíny Engerix-B.

Stejně jako u ostatních vakcín je třeba podání vakcíny Engerix-B odložit u jedinců s akutním závažným horečnatým onemocněním. Méně závažná infekce však není kontraindikací k očkování.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláště u dospívajících se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Synkopa může být během zotavování doprovázena různými neurologickými příznaky, jako jsou přechodné poruchy zraku, parestézie a tonicko-klonické křeče končetin. Je důležité předem zajistit, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

Vzhledem k dlouhé inkubační době hepatitidy B je možné, že očkovaná osoba mohla být v době očkování již infikována a infekce ještě nebyla rozpoznána. V takových případech nemusí očkování proti infekci hepatitidou B chránit.

Vakcína nechrání proti infekcím způsobeným jinými patogeny, u kterých je známo, že mohou způsobit infekci jater, jako jsou viry hepatitidy A, hepatitidy C a hepatitidy E.

Stejně jako u ostatních vakcín nemusí dojít u všech očkovaných osob k vyvolání imunitní odpovědi.

Bylo pozorováno, že imunitní odpověď na podání vakcíny proti hepatitidě B může být snížena řadou faktorů. Tyto faktory zahrnují vyšší věk (20 µg vakcína), mužské pohlaví, obezitu, kouření, způsob podání a některá základní chronická onemocnění. U těchto jedinců, u kterých je riziko, že po základním očkování vakcínou Engerix-B nedosáhnou séroprotektivních hladin protilátek, je třeba zvážit provedení sérologických testů. U osob,

kteře nereagovaly na očkovaní nebo mají nedostatečnou odpověď na základní očkovaní, lze zvážít podání dalších dávek.

Pacienti s chronickým onemocněním jater, HIV infekcí nebo nosiči viru hepatitidy C by neměli být z očkovaní proti hepatitidě B vyloučeni. Podání vakcíny je možné těmto pacientům doporučit, protože HBV infekce u nich probíhá s vážnými následky; možnost očkovaní posoudí případ od případu lékař. U HIV infikovaných pacientů a rovněž u pacientů s renální insuficiencí včetně dialyzovaných pacientů a u osob s poruchou imunitního systému se po základním očkovaní nemusí vyvinout odpovídající titr anti-HBs protilátek. V takových případech může být nutná aplikace dalších dávek vakcíny.

Engerix-B by se neměl aplikovat do gluteálního svalu ani intradermálně, protože by to mohlo vést k nižší imunitní odpovědi.

Engerix-B se v žádném případě nesmí podávat intravenózně.

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc. Z tohoto důvodu musí zůstat očkovaní jedinci ještě 30 minut po aplikaci vakcíny pod lékařským dohledem.

Při podání dávky základního očkovaní velmi předčasně narozeným dětem (narozeným v ≤ 28 . týdnu těhotenství), zvláště těm, kde v předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je třeba zvážít možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 -72 hodin. Prospěch očkovaní je u této skupiny dětí vysoký, proto by se nemělo očkovaní odmítat ani oddalovat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná aplikace vakcíny Engerix-B a standardní dávky HBIg nevedou k nižším titrům anti-HBs protilátek, pokud jsou injekce podány do různých míst.

Engerix-B lze aplikovat současně s vakcínami proti *Haemophilus influenzae* typu b, tuberkulóze (BCG), hepatitidě A, poliomyelitidě, spalničkám, příušnicím, zarděnkám, záškrtu, tetanu a černému kašli.

Různé injekční vakcíny musí být aplikovány vždy do různých míst.

Engerix-B lze použít k dokončení základního očkovaní započatého vakcínami získanými z krevní plasmy nebo jinými vakcínami připravenými metodou genového inženýrství nebo, pokud je to požadované, jako posilovací dávka u osob, které podstoupily základní očkovaní proti hepatitidě B vakcínami získanými z krevní plasmy nebo jinými vakcínami připravenými metodou genového inženýrství.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Účinky HbsAg na fetální vývoj nebyly hodnoceny.

Podobně jako u všech inaktivovaných virových vakcín se neočekává, že by došlo k poškození plodu. ENGERIX-B se má použít v době těhotenství pouze v případech, kdy je to nezbytně nutné a kdy možné výhody očkovaní pro matku převyšují možné riziko pro plod.

Kojení

Účinky na kojené děti matek, které byly očkovány vakcínou Engerix-B, nebyly v klinických studiích hodnoceny, protože informace týkající se vylučování do mateřského mléka nejsou dostupné.

Nebyly stanoveny žádné kontraindikace.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8 Nežádoucí účinky mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nynější vakcína Engerix-B neobsahuje thiomersal (organickou sloučeninu rtuti). Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při použití vakcín obsahujících thiomersal i vakcín bez thiomersalu.

• Klinické studie

V jedné klinické studii prováděné se současnou vakcínou (bez thiomersalu) byla incidence bolesti, zarudnutí, otoku, ospalosti, podrážděnosti, ztráty chuti k jídlu a horečky srovnatelná s incidencí pozorovanou v klinických studiích prováděných s vakcínou obsahující thiomersal.

Bezpečnostní profil uváděný níže je podložený údaji získanými od 5329 jedinců z 23 studií.

Četnosti výskytu na jednu dávku jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté:	($\geq 1/10$)
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté:	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10\ 000$)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny s klesající závažností.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: lymfadenopatie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy (10 μ g vakcína)

Časté: ospalost

Časté: bolest hlavy (20 μ g vakcína)

Méně časté: závratě

Vzácné: parestezie

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální potíže (jako je nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha)

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Vzácné: vyrážka, svědění, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie

Vzácné: artralgie

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: nechutenství

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu, únava

Časté: horečka ($\geq 37,5$ °C), malátnost, otok v místě vpichu, reakce v místě vpichu (např. indurace)

Méně časté: chřipkovité příznaky

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: podrážděnost.

- **Sledování po uvedení vakcíny na trh**

Poruchy krve a lymfatického systému:

trombocytopenie

Poruchy nervového systému:

Encefalitida, encefalopatie, křeče, paralýza, neuritida (včetně syndromu Guillain-Barré, optické neuritidy a sclerosis multiplex), neuropatie, hypestezie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme, angioneurotický edém, lichen planus

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

artritida, svalová slabost

Infekce a infestace

Meningitida

Cévní poruchy

Vaskulitida, hypotenze

Poruchy imunitního systému:

anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí připomínajících sérovou nemoc

4.9. Předávkování

Během sledování po uvedení vakcíny na trh byly hlášeny případy předávkování. Nežádoucí účinky hlášené po předávkování byly podobné jako nežádoucí účinky po standardním očkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti hepatitidě B.
ATC kód: J07BC01.

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Engerix-B indukuje tvorbu specifických humorálních protilátek proti HBsAg (anti-HBs protilátek). Koncentrace anti-HBs protilátek ≥ 10 IU/l se považuje za protektivní proti HBV infekci.

• Protektivní účinnost

Rizikové skupiny:

Protektivní účinnost v rizikových skupinách novorozenců, dětí a dospělých dosahuje 95 -100 %.

U dětí HBeAg pozitivních matek, očkovaných podle schématu 0,1, 2 a 12 měsíců nebo podle schématu 0,1 a 6 měsíců, bez současného podání HBIg při narození, byla prokázána protektivní účinnost v 95 %. Při současné aplikaci HBIg a vakcíny při narození vzrůstá protektivní účinnost až na 98 %.

- Zdraví jedinci ve věku 15 let a starší:

Při očkovacím schématu 0,1 a 6 měsíců je sedm měsíců po očkování první dávkou u více než 96 % očkovaných jedinců dosaženo protektivních hladin protilátek.

Při očkovacím schématu 0,1, 2 a 12 měsíců je jeden měsíc po první dávce dosaženo séroprotektivní hladiny protilátek u 15 % očkovaných a jeden měsíc po třetí dávce jsou séroprotektivní hladiny protilátek dosaženy u 89 % očkovaných a jeden měsíc po podání čtvrté dávky jsou séroprotektivní hladiny protilátek dosaženy u 95,8 % očkovaných jedinců.

- Rozsah séroprotektivity

Tabulka níže shrnuje výskyt séroprotektivity (tj. procento jedinců s koncentracemi protilátek anti-HBs ≥ 10 IU/l) získaný ze srovnávacích klinických studií s dvěma různými dávkami a schématy schválenými u jedinců ve věku 11 let až 15 let:

Očkovací skupiny	2. měsíc	6. měsíc	7. měsíc
Engerix-B 10 μ g (schéma 0, 1, 6 měsíců)	55,8 %	87,6 %	98,2 %
Engerix-B 20 μ g (schéma 0, 6 měsíců)	11,3 %	26,4 %	96,7 %

Údaje v tabulce výše byly získány při očkování vakcínami obsahujícími thiomersal. Dvě doplňující klinické studie prováděné mezi zdravými kojenci a dospělými se současnou vakcínou Engerix B, která neobsahuje thiomersal, vedly k podobnému výskytu séroprotektivity jako studie s vakcínou Engerix B obsahující thiomersal.

- Snížení výskytu hepatocelulárního karcinomu u dětí:

Při plošném očkování proti hepatitidě B na Taiwanu bylo ve skupině dětí od 6 do 14 let zaznamenáno snížení výskytu hepatocelulárního karcinomu (HCC). Toto zjištění se přičítá snížení výskytu hepatitidy B, která hraje při vzniku hepatocelulárního karcinomu významnou roli.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku vyhovují požadavkům WHO.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hydroxid hlinitý, chlorid sodný, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát fosforečnanu sodného, voda na injekci.

6.2. Inkompatibility

Vakcína nesmí být mísená s jinými vakcínami.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Vakcína musí být uchovávána při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce).
Chraňte před mrazem. Pokud vakcína zmrzla, musí být znehodnocena.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Druh obalu

- A) Bezbarvá skleněná lahvička s propichovací gumovou zátkou, hliníkový pertl, ochranný kryt z umělé hmoty, krabička. U velikosti balení 1x0,5ml a 1x1ml s přiloženou jednorázovou injekční stříkačkou a jehlou.
- B) Předplněná injekční stříkačka (pro velikost balení 1x0,5ml a 1x1ml) s fixní jehlou, bez jehly nebo s jednou samostatnou jehlou, krabička.

Skleněné lahvičky i skleněné injekční stříkačky jsou vyrobeny z neutrálního skla typu I, které vyhovuje požadavkům Evropského lékopisu.

Velikost balení

ENGERIX-B 20 µg: 1 x 1 ml, 10 x 1 ml, 25 x 1 ml a 100 x 1 ml.
ENGERIX-B 10 µg: 1 x 0,5 ml, 25 x 0,5 ml a 100 x 0,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Při uchovávání vakcíny se může oddělit jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant. Vakcína musí být před použitím řádně protřepána, aby vznikla mírně opalescentní bílá suspenze a vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic a na změnu vzhledu. Pokud vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena.

Vakcína musí být aplikována bezprostředně po otevření.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart, Belgie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

ENGERIX-B 10 µg: 59/170/87-A/C

ENGERIX-B 20 µg: 59/170/87-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.11.1987/5.8.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.5.2012