

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fendrix, injekční suspenze  
Vakcína proti hepatitidě B (rDNA, adjuvovaná, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) vakcíny obsahuje:

Antigenum tegiminis hepatitidis B<sup>1,2,3</sup> 20 mikrogramů

<sup>1</sup>adjuvovaný na AS04C obsahující:  
- 3-*O*-deacyl-4'-monofosforyl-lipid A (MPL)<sup>2</sup> 50 mikrogramů

<sup>2</sup>adsorbovaný na fosforečnan hlinitý (celkem 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup>vyrobena na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Zakalená bílá suspenze. Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina a čirý bezbarvý supernatant.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Fendrix je indikován k aktivní imunizaci dospělých a mladistvých ve věku 15 let a starších proti infekci virem hepatitidy B (HBV) zapříčiněné veškerými známými subtypy u pacientů s renální insuficiencí (včetně pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

#### Schéma základního očkování:

Doporučuje se čtyřdávkové schéma, při kterém se očkuje ve zvoleném datu, dále za 1 měsíc, za 2 měsíce a za 6 měsíců od data první dávky.

Jakmile se zahájí, má se schéma základního očkování v 0., 1., 2. a 6. měsíci dokončit vakcínou Fendrix a ne jinou komerčně dostupnou HBV vakcínou.

#### Posilovací dávka:

Jelikož pacienti před hemodialýzou a hemodialyzovaní pacienti jsou obzvlášť vystaveni HBV a hrozí jim větší nebezpečí, že se stanou chronicky nakaženými, má se zvážit preventivní přístup, to jest

podání posilovací dávky, aby se zajistila ochranná hladina protilátek definovaná podle národních doporučení a směrnic.

Fendrix lze použít jako posilovací dávku po základním očkování provedeném buď vakcínou Fendrix, nebo kteroukoli jinou komerční rekombinantní vakcínou proti hepatitidě B.

#### Zvláštní doporučení pro dávkování při známé nebo předpokládané expozici HBV:

Údaje o současném podání vakcíny Fendrix a specifického imunoglobulinu proti hepatitidě B (HBIg) nebyly získány. Nicméně v případě, že v nedávné době došlo k expozici HBV (např. bodnutí kontaminovanou jehlou) a je nutné současné podání vakcíny Fendrix a standardní dávky HBIg, lze tyto přípravky podat současně do různých míst.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost vakcíny Fendrix nebyla stanovena u dětí mladších 15 let.

#### Způsob podání

Fendrix se má aplikovat intramuskulárně do oblasti deltového svalu.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Přecitlivělost po předchozím podání jiných vakcín proti hepatitidě B.

Nemá se podávat subjektům trpícím akutním těžkým febrilním onemocněním. Přítomnost mírné infekce, například nachlazení, však není kontraindikací imunizace.

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

Pro případ výskytu vzácných anafylaktických reakcí po podání vakcíny musí být vždy rychle dostupná náležitá lékařská péče.

Vzhledem k dlouhé inkubační době hepatitidy B je možné, že by pacienti mohli být infikováni ještě před očkováním. V takových případech vakcína nemusí zabránit infekci hepatitidou B.

Tato vakcína nezabrání infekci jinými činiteli vyvolávajícími hepatitidu, např. viry hepatitidy A, hepatitidy C a hepatitidy E, nebo jinými patogeny, o kterých je známo, že infikují játra.

Jako u každé vakcíny, nemusí být u všech očkováných jedinců docíleno ochranné imunitní odpovědi.

Bylo pozorováno několik faktorů, které snižují imunitní odpověď na vakcíny proti hepatitidě B. Mezi tyto faktory patří vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, kouření, cesta podání a některé probíhající chronické choroby. U těch subjektů, u nichž je riziko, že se po kompletním očkování vakcínou Fendrix nedocílí séroprotektce, by se mělo zvážit sérologické testování. U osob, které neodpovídají nebo mají suboptimální odpověď na vakcinaci, se může zvážit podání dalších dávek.

Protože intramuskulární podání do hýžděového svalu by mohlo vést k nedostatečné odezvě na vakcínu, je třeba se této cestě podání vyhnout.

Fendrix za žádných okolností nesmí být podán intradermálně ani intravenózně.

Z vakcinace proti hepatitidě B se nemají vylučovat pacienti s chronickým onemocněním jater nebo pacienti infikováni HIV ani nosiči hepatitidy C. Vakcinace by měla být doporučena, protože infekce

HBV může být u těchto pacientů závažná: vakcinace proti hepatitidě B má být proto případ od případu zvážena lékařem.

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.

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

Nebyly získány žádné údaje o současném podání vakcíny Fendrix s jinými vakcínami nebo se specifickým imunoglobulinem proti hepatitidě B. Je-li nutné současné podání specifického imunoglobulinu proti hepatitidě B a vakcíny Fendrix, mají se podat do různých injekčních míst. Protože nejsou dostupné žádné údaje o současném podání této specifické vakcíny s jinými vakcínami, má se mezi očkováním dodržovat nejméně 2 až 3 týdenní interval.

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

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání vakcíny Fendrix během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Očkování během těhotenství by se mělo provádět pouze tehdy, pokud poměr rizika a přínosu očkování na individuální úrovni převáží možné riziko pro plod.

##### Kojení

Nejsou k dispozici náležité údaje o použití u kojících žen. V reprodukčnětoxikologické studii u zvířat, která zahrnovala postnatální sledování až do odstavení (viz bod 5.3), nebyl pozorován žádný účinek na vývoj mláďat. Očkování by se mělo provádět pouze tehdy, pokud poměr rizika a přínosu očkování na individuální úrovni převáží možné riziko pro kojence.

##### Fertilita

Údaje týkající se fertility nejsou dostupné.

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

Fendrix má mírný vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje.

Některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8 mohou ovlivnit způsobilost k řízení vozidel nebo obsluze strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

- Klinické studie

Reaktogenitu vakcíny umožnily zdokumentovat klinické studie, které zahrnovaly podání 2476 dávek vakcíny Fendrix 82 pacientům před hemodialýzou a pacientům hemodialyzovaným a 713 zdravým subjektům ve věku  $\geq 15$  roků.

*Pacienti před hemodialýzou a hemodialyzovaní pacienti*

Profil reaktogenity vakcíny Fendrix u celkem 82 pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů byl obecně srovnatelný s profilem reaktogenity pozorovaným u zdravých subjektů.

Nežádoucí účinky hlášené v klinické studii po základním očkování vakcínou Fendrix a považované za související nebo za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence.

Četnost je vyjádřena následovně:

Velmi časté: (>1/10)

Časté: (>1/100 až <1/10)

Méně časté: (>1/1000 až <1/100)

Vzácné: (>1/10 000 až <1/1000)

Velmi vzácné: (<1/10 000)

#### Poruchy nervového systému:

*Velmi časté:* bolest hlavy

#### Gastrointestinální poruchy:

*Časté:* gastrointestinální porucha

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

*Velmi časté:* únava , bolest

*Časté:* horečka, otok v místě vpichu, zarudnutí

Méně často byly nevyžádaně hlášeny příznaky považované přinejmenším za možná související s vakcinací, jež sestávaly z rigorů, jiných reakcí v místě vpichu a makulopapulárního exantému.

#### *Zdravé subjekty*

Profil reaktogenity vakcíny Fendrix u zdravých subjektů byl obecně srovnatelný s profilem reaktogenity pozorovaným u pacientů před hemodialýzou a u hemodialyzovaných pacientů.

Do rozsáhlé dvojité zaslepené, randomizované, srovnávací studie byli přijati zdraví účastníci, aby dostali tři dávky základního očkování v 0., 1. a 2. měsíci buď vakcínou Fendrix (n = 713), nebo komerčně dostupnou vakcínou proti hepatitidě B (n = 238). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lokální reakce v místě vpichu.

Očkování vakcínou Fendrix vyvolalo více přechodných lokálních příznaků než srovnávací vakcína, přičemž nejčastěji vyžádaně hlášeným místním příznakem byla bolest v místě vpichu. Vyžádaně hlášené celkové příznaky však byly pozorovány s podobnými frekvencemi v obou skupinách.

Nežádoucí účinky ohlášené v klinické studii po základním očkování vakcínou Fendrix a považované přinejmenším za možná související s vakcinací byly rozříděny podle frekvence.

#### Poruchy nervového systému:

*Časté:* bolest hlavy

#### Poruchy ucha a labyrintu:

*Vzácné:* vertigo

#### Gastrointestinální poruchy:

*Časté:* gastrointestinální obtíže

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

*Vzácné:* zánět šlach, bolest zad

#### Infekce a infestace:

*Vzácné:* virová infekce

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

*Velmi časté:* otok v místě vpichu, únava, bolest, zarudnutí

*Časté:* horečka

*Méně časté:* jiné reakce v místě vpichu

*Vzácné:* ztuhlost, návaly horka, žízeň, astenie

#### Poruchy imunitního systému:

*Vzácné:* alergie

#### Psychiatrické poruchy:

*Vzácné:* nervozita

Po následných dávkách základního očkovacího schématu nebyl pozorován vzestup incidence ani závažnosti těchto nežádoucích účinků.

Ve srovnání se základní vakcinací nebyla po podání posilovací dávky pozorována zvýšená reakce na očkování.

- Zkušenost s vakcínou proti hepatitidě B:

Při sledování všeobecně rozšířeného používání vakcín proti hepatitidě B byly velmi vzácně hlášeny případy výskytu synkopy, paralýzy, neuropatie, neuritidy (včetně syndromu Guillain-Barré, oční neuritidy a roztroušené sklerózy), encefalitidy, encefalopatie, meningitidy a křečí. Příčinná souvislost vzhledem k vakcíně nebyla potvrzena.

Při očkování proti hepatitidě B byl velmi vzácně hlášen výskyt anafylaxe, alergických reakcí, včetně anafylaktoidních reakcí a obdoba sérové nemoci.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny, vakcíny proti hepatitidě, ATC kód: J07BC01.

Fendrix indukuje tvorbu specifických humorálních protilátek proti HBsAg (protilátek anti-HBs). S ochranou proti infekci HBV korelují titry protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml.

Lze očekávat, že očkování vakcínou Fendrix bude chránit i proti hepatitidě D, protože hepatitida D (způsobená virem delta) se nevyskytuje při absenci infekce hepatitidy B.

#### *Imunologické údaje*

#### U pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů:

Ve srovnávací klinické studii u 165 pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů (ve věku 15 a více let) byly protektivní hladiny specifických humorálních protilátek (titry protilátek anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) za jeden měsíc po třetí dávce (tj. ke 3. měsíci) pozorovány u 74,4 % osob očkových vakcínou Fendrix (n = 82), ve srovnání s 52,4 % pacientů v kontrolní skupině (n = 83), kteří dostali dvojnásobnou dávku komerčně dostupné vakcíny proti hepatitidě B, určené pro tuto populaci.

Geometrické střední hodnoty titrů (GMT) ke 3. měsíci činily ve skupině vakcíny Fendrix 223,0 mIU/ml a v kontrolní skupině 50,1 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs  $\geq$  100 mIU/ml mělo ve skupině vakcíny Fendrix 41,0 % a v kontrolní skupině 15,9 % subjektů.

Po dokončení čtyřdávkového schématu základní vakcinace (tj. k 7. měsíci) mělo séroprotektivní titry ( $\geq$  10 mIU/ml) protilátek proti hepatitidě B 90,9 % osob očkovaných vakcínou Fendrix, ve srovnání s 84,4 % pacientů v kontrolní skupině, kteří dostali komerčně dostupnou vakcínu proti hepatitidě B.

Geometrické střední hodnoty titrů k 7. měsíci činily ve skupině vakcíny Fendrix 3559,2 mIU/ml a v kontrolní skupině, která dostala komerčně dostupnou vakcínu proti hepatitidě B, 933,0 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs  $\geq$  100 mIU/ml mělo ve skupině vakcíny Fendrix 83,1 % a v kontrolní skupině 67,5 % subjektů.

#### *Perzistence protilátek*

#### U pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů:

Bylo prokázáno, že po základním očkování vakcínou Fendrix v 0., 1., 2. a 6. měsíci u pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů přetrvávají protilátky anti-HBs po dobu nejméně 36 měsíců. K 36. měsíci mělo zachované protektivní hladiny protilátek (titry protilátek anti-HBs  $\geq$  10 mIU/ml) 80,4 % těchto pacientů, ve srovnání s 51,3 % pacientů, kteří dostali komerčně dostupnou vakcínu proti hepatitidě B.

Geometrické střední hodnoty titrů ke 36. měsíci činily ve skupině vakcíny Fendrix 154,1 mIU/ml a v kontrolní skupině 111,9 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs  $\geq$  100 mIU/ml mělo ve skupině vakcíny Fendrix 58,7 % a v kontrolní skupině 38,5 % subjektů.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti vakcíny Fendrix nebo samotné MPL nebyly na lidech sledovány.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií na zvířatech, sestávajících ze studií akutní toxicity, toxicity po opakovaném podávání, farmakologických studií zaměřených na kardiovaskulární a respirační bezpečnost a studií reprodukční toxicity zahrnujících březost a peri- a postnatální vývoj mláďat až do odstavení, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka (viz bod 4.6).

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adjuvancia viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Vzhledem k neexistenci srovnávacích studií, se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C)

Nezmrazujte.

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

0,5 ml suspenze v předplněné inj. stříkačce (sklo typu I), s pístovou zátkou (z butylkaučuku), se samostatnou jehlou nebo bez jehly v balení po 1, nebo bez jehel v balení po 10.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

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

Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina s čirým bezbarvým supernatantem.

Před podáním se vakcína má důkladně protřepat, aby vznikla mírně zakalená, bílá suspenze.

Před a po rekonstituci se vakcína má vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice a/nebo nemá-li změněný vzhled. Je-li patrná jakákoli změna vzhledu, vakcína se nesmí použít.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpadový materiál musejí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(ČÍSLA)**

EU/1/04/0299/001  
EU/1/04/0299/002  
EU/1/04/0299/003

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

Datum první registrace: 2.února 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 10.prosinec 2009

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

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury : <http://www.ema.europa.eu/>.