

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENGERIX-B 20 µg

ENGERIX-B 10 µg

Rekombinantní vakcína proti hepatitidě B, adsorbovaná.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Antigenum tegiminis hepatitis B*.

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

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

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

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 se používá k aktivní imunizaci neimunních jedinců každého věku proti infekci způsobené všemi známými subtypy viru hepatitidy B (HBV).

Očkování se provádí v souladu s národním doporučením.

Očekává se, že ENGERIX-B bude chránit i proti hepatitidě D, neboť hepatitida D (vyvolaná delta činitelem) se neobjevuje tam, kde se nevyskytuje hepatitida B.

Vakcína ENGERIX-B je určena pro novorozence, děti, mladistvé a dospělé osoby vystavené riziku expozice HBV, jako jsou zdravotnický personál, pacienti s častým příjmem krevních derivátů, osoby s rizikovým sexuálním chováním, drogově závislé osoby, osoby s chronickou jaterní insuficiencí nebo osoby, u nichž existuje riziko možnosti vzniku této nemoci (např. nosiči viru hepatitidy C či alkoholici), osoby pocházející ze zemí s vysokým výskytem HBV, osoby cestující do oblastí s vysokým endemickým výskytem HBV, děti narozené HBsAg pozitivním matkám, pacienti se srpkovitou anémií, pacienti čekající na transplantaci orgánů. Ostatní: policejní personál, personál požární ochrany, vojáci a všichni, jejichž zaměstnání nebo životní styl je vystavuje nebezpečí HBV, a dále osoby, které byly v rámci své rodiny nebo jinde v kontaktu s chronickou nebo akutní HBV infekcí.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

ENGERIX-B 20 µg (1 ml/dávka) je určen k očkování dospělých a mladistvých starších 15 let.

ENGERIX-B 10 µg (0,5 ml/dávka) je určen k očkování novorozenců, kojenců a dětí do 15 let. U dětí mezi 10 až 15 roky je možné použít i 20 µg dávku, pokud lze očekávat nízkou úroveň spolupráce očkovanych, protože po dvou dávkách vakcíny o této síle dosáhne vyšší procento očkovanych protektivní hladiny protilátek (≥ 10 IU/l).

V souladu s národním doporučením se první dávka očkovací látky podá dětem v prvních měsících života. V případě dětí, které nebyly proti virové hepatitidě B očkovány v prvních měsících života, se provede očkování ve dvanáctém roce života.

Základní očkování

K dosažení optimální ochrany se podávají formou intramuskulární injekce tři dávky vakcíny. Doporučují se dvě schemata základního očkování:

Zrychlené schema, s aplikací dávek v 0., 1. a 2. měsíci. Ochrana se vytvoří rychleji a očekává se lepší spolupráce očkovanych. Při tomto očkovacím schématu se aplikuje ještě 4. dávka, a to 12 měsíců po dávce první. U dětí toto schema umožní současnou aplikaci vakcíny spolu s ostatními dětskými vakcínami.

Schema, kdy se aplikují tři dávky, a to v 0., 1. a 6. měsíci. Ochrana se vytvoří za delší dobu, vznikne však vyšší hladina protilátek. Toto schema je doporučeno zvláště pro děti do 15 let. Používá se nejčastěji i při očkování dospělých.

Ve výjimečných případech, kdy je požadována rychlejší indukce tvorby specifických anti-HBs protilátek (např. u osob cestujících do oblastí s vysokým výskytem hepatitidy B, u nichž nelze z časových důvodů použít výše uvedená schemata), může být u *dospělých osob* aplikován ENGERIX-B ve třech dávkách aplikovaných v intervalu 0., 7. a 21. den. Při tomto očkovacím schématu se aplikuje ještě 4. dávka, a to 12 měsíců po dávce první (viz. 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“).

Přeočkování

Nutnost přeočkování zdravých jedinců nebyla prokázána, doporučuje se postupovat podle oficiálních očkovacích programů.

U některých skupin jedinců nebo pacientů vystavených nebezpečí nákazy virem hepatitidy B (např. hemodialyzovaní pacienti nebo pacienti s poškozeným imunitním systémem) je nutné podáním posilovací dávky zajistit protektivní hladinu protilátek (≥ 10 IU/l).

Zaměnitelnost vakcín proti hepatitidě B

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

Doporučené dávkování ve zvláštních případech

- Doporučené dávkování u novorozenců HBsAg pozitivních matek:

Doporučené dávkování pro novorozence HBsAg pozitivních matek se řídí národním doporučením. S očkováním se má začít nejpozději do 24 hodin po narození, a to ještě před podáním očkovací látky proti tuberkulóze. Je-li dostupný specifický imunoglobulin proti hepatitidě B (HBIG), je ke zvýšení protektivního účinku možné podat ENGERIX-B 10 µg a HBIG současně. Je však nutné aplikovat ENGERIX-B 10 µg a HBIG do různých míst. V očkování se dále pokračuje podle oficiálních doporučení.

- Doporučené dávkování u osob se známou nebo předpokládanou expozicí HBV:

U osob se známou nebo předpokládanou expozicí HBV (například při poranění kontaminovanou injekční jehlou) se první dávka ENGERIX-B podává současně s HBIG, a to do různých míst. Je doporučeno zrychlené očkovací schema.

- Doporučené dávkování u chronicky dialyzovaných pacientů:

Základní očkovací schema pro chronicky dialyzované pacienty a pro osoby s narušeným imunitním systémem představují 4 dávky po 40 µg HBsAg podané v den 0 a potom za 1, 2 a

6 měsíců po první dávce. Případné další dávky by se měly podávat tak, aby titr HBs protilátek neustále převyšoval 10 IU/l.

Způsob podání

Dospělým a dětem se ENGERIX-B aplikuje intramuskulárně do deltoidní oblasti, novorozencům, kojencům a malým dětem se aplikuje na vnější stranu stehna. U pacientů s poruchami srážlivosti krve se vyjímečně může podávat subkutánně.

4.3. Kontraindikace

Kontraindikací je známá přecitlivělost na kteroukoli složku vakcíny. Vakcína nesmí být podána osobám, které projevíly známky přecitlivělosti na předcházející injekci ENGERIX-B.

Podobně jako u jiných vakcín musí být očkování odloženo, jestliže pacient trpí závažným akutním horečnatým onemocněním. Lehká infekce bez horeček však není kontraindikací pro očkování.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k dlouhé inkubační době hepatitidy B je možné, že očkovaná osoba by mohla být v době očkování již infikována. V takových případech nemusí očkování chránit proti infekci.

Vakcína nechrání proti hepatitidě A, C a E ani proti jiným infekčním činitelům, které způsobují onemocnění jater.

Imunitní odpověď po podání vakcíny je ovlivněna řadou faktorů jako je věk, pohlaví, obezita, kouření nebo způsob podání. U těch očkovaných, u nichž by imunitní odpověď mohla být slabší (například lidé nad 40 let, kuřáci a obézní osoby) lze zvážit podání dalších dávek.

ENGERIX-B by se neměl aplikovat do gluteálního svalu ani intradermálně, protože by to mohlo vyvolat nižší imunitní odpověď.

ENGERIX-B se v žádném případě nesmí podávat intravenózně.

Pacienti s chronickým onemocněním jater, HIV infikovaní pacienti či nosiči viru hepatitidy C by neměli být z očkování proti hepatitidě B předem vyloučeni. Podání vakcíny může být těmto pacientům doporučeno, protože HBV infekce u nich probíhá s vážnými následky; možnost očkování posoudí případ od případu lékař. U hemodialyzovaných pacientů, HIV infikovaných pacientů a u osob s poškozeným imunitním systémem se po základním očkování nemusí vyvinout odpovídající titr anti-HBs protilátek. V takových případech se doporučuje aplikace dalších dávek vakcíny.

Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ, že se po aplikaci vakcíny vzácně vyvine anafylaktická reakce, okamžitě dostupná lékařská pomoc.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 -72 hodin by se měly zvážit když se podávají dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 . týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost.

Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná aplikace ENGERIX-B a standardní dávky HBIg nedává nižší výsledky v titru anti-HBs protilátek, jestliže jsou injekce podány do různých míst.

ENGERIX-B může být současně aplikován s kombinovanými vakcínami proti difterii, tetanu a pertusi (DTP), difterii a tetanu (DT) nebo s vakcínou proti poliomyelitidě či proti tuberkulóze (BCG), pokud to vyhovuje očkovacímu kalendáři doporučenému národní autoritou.

Vakcína může být také aplikována současně s vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, s vakcínou proti Haemophilus influenzae a proti hepatitidě A.

Různé vakcíny musí být aplikovány do různých míst, není možné je smíchat v jedné stříkačce.

ENGERIX-B může být použit k dokončení základního očkování započatého vakcínami získanými z krevní plasmy nebo jinými vakcínami připravenými metodou genového inženýrství nebo, pokud je to nutné, jako posilovací dávka u osob, které se podrobily základnímu očkování proti hepatitidě B vakcínami získanými z krevní plasmy nebo jinými vakcínami připravenými metodou genového inženýrství.

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici náležité údaje o použití vakcíny Engerix-B během těhotenství ani studie na zvířatech týkající se reprodukční toxicity.

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

Kojení

Nejsou k dispozici náležité údaje o použití vakcíny Engerix-B během kojení ani studie na zvířatech týkající se reprodukční toxicity.

Kojení se nepovažuje za kontraindikaci pro očkování.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

- **Klinické studie**

Bezpečnostní profil uváděný dále je podložen daty získanými od více než 5300 subjektů.

Frekvence jsou vyjádřeny takto:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)
Časté: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Méně časté: ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)
Vzácné: ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
Velmi vzácné: ($< 1/10,000$) včetně izolovaných hlášení.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Vzácné: lymfadenopatie

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: ztráta chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: podrážděnost.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy (velmi časté u ENGERIX-B 10 µg), ospalost

Méně časté: závrať

Vzácné: parestezie

Gastrointestinální poruchy:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, svědění, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté: myalgie

Vzácné: artralgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu, únava

Časté: otok v místě vpichu, nevolnost, reakce v místě vpichu (např. indurace), horečka ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)

Méně časté: příznaky chřipky

V komparativní studii provedené na subjektech ve věku od 11 do 15 let včetně byl výskyt místních i celkových nežádoucích účinků hlášených po aplikaci 2 dávek vakcíny ENGERIX-B 20 µg podobný jako po aplikaci 3 dávek vakcíny ENGERIX-B 10 µg.

- **Postmarketingové sledování**

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků z klinických studií, byly hlášeny nežádoucí účinky po uvedení vakcíny na trh. Stejně jako u jiných vakcín proti hepatitidě B nebyla v řadě případů plně doložena příčinná souvislost.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi vzácné: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:

Velmi vzácné: anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí připomínajících sérovou nemoc, lymfadenopatie.

Poruchy nervového systému:

Vzácné: závrať, bolest hlavy, parestézie

Velmi vzácné: synkopa, paralýza, neuropatie, neuritida (syndrom Guillain –Barré, zánět očního nervu, skleróza multiplex), encefalitida, encefalopatie, meningitida, křeče

Cévní poruchy:

Velmi vzácné: hypotenze, vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus, apnoe u velmi předčasně narozených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, svědění, kopřivka

Velmi vzácné: angioneurotický edém, lichen planus, erythema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Vzácné: artralgie, svalová slabost

Velmi vzácné: artritida

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: bolest, zarudnutí nebo indurace v místě vpichu

Méně časté: únava, horečka, nevolnost, příznaky chřipky.

Posilovací dávka je snášena stejně dobře jako dávky základního očkovacího schématu.

4.9. Předávkování

Během postmarketingového sledování byly hlášeny případy předávkování. Nežádoucí účinky hlášené po předávkování byly podobné jako nežádoucí účinky po řádném očkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Imunopreparáty. Vakcína proti hepatitidě B.

ATC kód: J07BC01.

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

ENGERIX-B, vakcína proti hepatitidě B, je sterilní suspenze obsahující purifikovaný hlavní povrchový antigen viru hepatitidy B vyrobený rekombinantní DNA technologií, adsorbovaný na hydroxid hlinitý.

Antigen je vyrobený metodou genového inženýrství na kulturách kvasinek (*Saccharomyces cerevisiae*), do kterých byl vložen gen kódující povrchový antigen viru hepatitidy B (HBV). Získaný povrchový antigen (HBsAg - hepatitis B surface antigen) je v několika stupních purifikován fyzikálně-chemickými metodami.

HBsAg se spontánně shlukuje – bez chemického zásahu – do sférických partikulí o průměru 20 nm, které obsahují neglykosylované HBsAg polypeptidy a lipidovou matici obsahující převážně fosfolipidy. Při testech bylo prokázáno, že tyto částice vykazují charakteristické vlastnosti přírodního HBsAg.

Vakcína je vysoce purifikovaná a splňuje požadavky WHO pro rekombinantní vakcíny proti hepatitidě B. Při výrobě se nepoužívají žádné látky lidského původu.

ENGERIX - B indukuje tvorbu specifických protilátek proti HBsAg (anti-HBs protilátek). Titr anti-HBs protilátek 10 IU/l a vyšší se považuje za protektivní proti HBV infekci.

Protektivní účinnost

Rizikové skupiny:

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

Děti HBsAg pozitivních matek očkované podle schématu 0,1 a 2 měsíce nebo podle schématu 0,1 a 6 měsíců vykazují protektivní účinnost v 95% bez současného podání HBIg. Současnou aplikací HBIg vzrůstá protektivní účinnost u novorozenců až na 98%.

Zdraví jedinci:

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

Při očkovacím schématu 0,1 a 2 měsíce (posilovací dávka ve 12. měsíci) je jeden měsíc po první dávce dosaženo séroprotektivní hladiny protilátek u 15 % očkovaných. Jeden měsíc po třetí dávce je séroprotektivní hladiny protilátek dosaženo u 89 % očkovaných a jeden měsíc po

podání posilovací dávky je séroprotektivní hladiny protilátek dosaženo u 95,8 % očkovaných jedinců.

Při očkování ve vyjímečných případech podle schématu 0, 7 a 21 den (posilovací dávka ve 12. měsíci) se v průběhu 1 až 5 týdnů po třetí dávce vytvoří séroprotektivní hladina protilátek u 65,2 % resp. 76 % očkovaných. Jeden měsíc po posilovací dávce je protektivní účinnosti dosaženo u 98,6 % očkovaných jedinců.

Snížení výskytu hepatocelulárního karcinomu u dětí

Při plošném očkování proti hepatitidě B na Thaiwanu 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

Pomocné látky: 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 uchování

Vakcína musí být uchovávána při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce). Nesmí zmrznout. 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.

6.7. 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.

Protože vakcína neobsahuje žádnou konzervační přísadu, musí se použít ihned, jakmile se během přípravy k aplikaci poruší vnitřní ochranné prostředí originálního balení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

ENGERIX-B 20 µg : 59/170/87-B/C

ENGERIX-B 10 µg : 59/170/87-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.11.1987 / 5.8.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.8.2009