sp.zn.: sukls96380/2012, sukls96382/2012
a sp.zn.: sukls88615/2014

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 hepatitidis B*.

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

* vyrobeno na kultuře kvasinkových buněk (Saccharomyces cerevisiae) rekombinantní DNA technologií, adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (odpovídá 0,25 mg, respektive 0,5 mg Al^{3+}).

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 poruchou funkce ledvin včetně dialyzovaných pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, mají sníženou imunitní odpověď na vakcínu proti hepatitidě B. Vakcínu 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.

Známá 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 a 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 poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů ve věku 16 let a starší

Primární očkovací schéma u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, jsou čtyři dvojité dávky (2x 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.

Známá 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 a 12 měsíců.

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

- **<u>Přeočkování</u>**

V současné době dostupné údaje nepodporují nutnost přeočkování imunokompetentních jedinců, kteří reagovali na kompletní primární imunizaci (Lancet 2 000, 355 : 561). Imunokompromitovaní jedinci (např. jedinci s chronickým selháním ledvin, 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 jedinců se po očkování doporučuje testování každých 6 – 12 měsíců.

Je třeba vzít v úvahu národní doporučení pro přeočkování.

- **<u>Zaměnitelnost vakcín proti hepatitidě B</u>**

Viz bod 4.5.

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

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Vakcína se nesmí aplikovat jedincům, u kterých se projevily příznaky hypersenzitivity 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 jedinců, u kterých je riziko, že po základním očkování vakcínou Engerix-B nedosáhnou séroprotektivních hladin protilátek, je třeba zvážit provedení sérologických testů. U osob, které nereagovaly na očkování nebo mají nedostatečnou odpověď na základní očkování, lze zvážit podání dalších dávek.

Pacienti s chronickým onemocněním jater, HIV infekcí nebo nosiči viru hepatitidy C by neměli být z očkování proti hepatitidě B vyloučeni. Podání vakcíny je možné těmto pacientům doporučit, protože HBV infekce u nich probíhá s vážnými následky; možnost

očkování posoudí případ od případu lékař. U HIV infikovaných pacientů a rovněž u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, a u osob s poruchou imunitního systému se po základním očkování 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 očkovaní jedinci zůstat ještě 30 minut po aplikaci vakcíny pod lékařským dohledem.

Při podání dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozeným ve ≤ 28. týdnu těhotenství), zvláště těm, kde v předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je třeba zvážit možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 - 72 hodin. Prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, proto by se nemělo očkování 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 očkování započatého vakcínami získanými z krevní plasmy nebo jinými vakcínami připravenými metodou genového inženýrství nebo, pokud je to požadované, jako posilovací dávku u osob, které podstoupily základní očkování 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 očkování pro matku převýší možné riziko pro plod.

Kojení

Účinky na kojené děti matek, které byly očkované 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 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 5 329 jedinců z 23 studií.

Četnosti výskytu na jednu dávku jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté: (≥ 1/10)
Časté: (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté: (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné: (≥ 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 µg vakcína);
Časté: ospalost;
Časté: bolest hlavy (20 µg vakcína);
Méně časté: závrať;
Vzácné: parestezie.

Gastrointestinální poruchy
Časté: gastrointestinální potíže (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.

Poruchy metabolismu a výživy
Časté: nechutenství.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Velmi časté: bolest a zarudnutí v místě vpichu, únava;

Časté: horečka (≥ 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 ve ≤ 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: *www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek*

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

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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 µg (schéma 0, 1, 6 měsíců)	55,8 %	87,6 %	98,2 %
Engerix-B 20 µg (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 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

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

6.2 Inkompatibility

Vakcína nesmí být mísena s jinými vakcínami.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Vakcína musí být uchovávána v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pokud vakcína zmrzla, musí být znehodnocena.

6.5 Druh obalu a obsah balení

A) Lahvička z neutrálního bezbarvého skla třídy I s propichovací gumovou zátkou, hliníkový uzávěr, ochranný kryt z umělé hmoty, krabička, u velikosti balení 1x0,5ml a 1x1ml s přiloženou jednorázovou injekční stříkačkou a jehlou.
B) Předplněná injekční stříkačka z neutrálního bezbarvého skla třídy I (pro velikost balení 1x0,5ml a 1x1ml) s fixní jehlou, bez jehly nebo s jednou samostatnou jehlou, krabička.

Velikost balení

Engerix-B 20 µg: 1x 1 ml, 10x 1 ml, 25x 1 ml nebo 100x 1 ml.
Engerix-B 10 µg: 1x 0,5 ml, 25x 0,5 ml nebo 100x 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.

Veškerý nepoužitý léčivý 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 ČÍSLA

Engerix-B 10 µg: 59/170/87-A/C
Engerix-B 20 µg: 59/170/87-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.11.1987
Datum posledního prodloužení registrace: 3.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

3.12.2014