

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Engerix-B 10 µg injekční suspenze**

**Engerix-B 20 µg injekční suspenze**

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.

\*vyrobena na kultuře kvasinkových buněk (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantní DNA technologií, adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (odpovídá 0,25 mg, respektive 0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

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

Vakcínu Engerix-B 20 µg (1 ml) lze však rovněž použít u jedinců ve věku od 11 let do 15 let (včetně) jako dvoudávkové očkovací schéma v situacích, kdy je nízké riziko infekce virem hepatitidy B v průběhu očkování, a kdy lze zajistit spolupráci (compliance) v průběhu celého cyklu očkování (viz bod 5.1).

- **Schéma primární imunizace**

## **Engerix-B 10 µg**

*Jedinci ve věku 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 vysoké koncentraci 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 po 12 měsících, protože koncentrace 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 (0,5 ml) 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  $\geq 10$  IU/l mohou být nutné další dávky vakcíny.

*Známa nebo předpokládaná expozice HBV*

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

*Novorozenci narození matkám-nosičkám viru HBV*

Imunizaci těchto novorozenců vakcínou Engerix-B 10 µg (0,5 ml) 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 vysoké koncentraci 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 po 12 měsících od první dávky, protože koncentrace 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 ve věku od 11 do 15 let (včetně)*

U jedinců ve věku od 11 do 15 let (včetně) lze podat vakcínu Engerix-B 20 µg (1 ml) 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 vakcínou Engerix-B 10 µg (0,5 ml).

#### *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, 2 a 6 měsíců od data první dávky. K zajištění stejné nebo vyšší koncentrace 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 došlo k nedávné expozici viru HBV (např. poranění o kontaminovanou jehlu), lze první dávku vakcíny Engerix-B aplikovat současně s HBIG, musí se ale 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.

#### • **Přeočkování**

V současné době dostupné údaje nepodporují potřebu přeočkování imunokompetentních jedinců, kteří odpověděli 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 koncentrace 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.

#### • **Zaměnitelnost vakcín proti hepatitidě B**

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.

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 projeví 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. Mírná infekce však není kontraindikací 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 očkováná 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 očkových osob k vyvolání protektivní imunitní odpovědi.

Bylo pozorováno, že imunitní odpověď na podání vakcíny proti hepatitidě B může být snížena řadou faktorů. Tyto faktory zahrnují vyšší věk (vakcína Engerix-B 20 µg), mužské pohlaví, obezitu, kouření, způsob podání a některá základní chronická onemocnění. U jedinců, u kterých je riziko, že po kompletním 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 průběh HBV infekce u nich může být závažný; 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 vytvořit odpovídající koncentrace 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 intravaskulárně.

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 očkováni jedinci zůstat ještě 30 minut po aplikaci vakcíny pod lékařským dohledem.

Při podání dávky základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozeným ve  $\leq 28$ . týdnu těhotenství), zvláště těm, u kterých byla v předchozí anamnéze 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 nevede k nižším koncentracím 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.

Vakcína Engerix-B může být podána současně s vakcínou proti lidskému papilomaviru (HPV). Podání vakcíny Engerix-B současně s vakcínou Cervarix (vakcína proti HPV) nezpůsobilo klinicky významnou interferenci v tvorbě protilátek proti HPV antigenům. Geometrický průměr koncentrací anti-HBs protilátek byl při současném podání nižší, ale klinický význam tohoto pozorování není znám, protože úroveň séroprotektce zůstala nezměněná. Podíl jedinců, kteří dosáhli úroveň anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml byl při současném podání 97,9 % a při podání samotné vakcíny Engerix-B 100 %.

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 požadováno podání posilovací dávky 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 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.

##### **Fertilita**

Vakcína Engerix-B nebyla hodnocena ve studiích fertility.

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

Přípravek Engerix-B nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### **Souhrn bezpečnostního profilu**

Bezpečnostní profil uváděný níže je podložený údaji získanými od 5 329 jedinců z 23 studií.

Nynější vakcína Engerix-B neobsahuje thiomersal (organickou sloučeninu rtuti).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při použití vakcín obsahujících thiomersal i vakcín bez thiomersalu.

V jedné klinické studii prováděné se současnou vakcínou (bez thiomersalu) byla incidence bolesti, zarudnutí, otoku, horečky, u vakcíny Engerix-B 10 µg ospalosti, podrážděnosti a ztráty chuti k jídlu a u vakcíny Engerix-B 20 µg únavy, gastroenteritidy a bolesti hlavy, srovnatelná s incidencí pozorovanou v klinických studiích prováděných s vakcínou obsahující thiomersal.

### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

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: ( $< 1/10\ 000$ )

| Třída orgánových systémů                            | Četnost     | Nežádoucí účinek  |
|---|-------------|---|
| <b>Klinické studie</b>                              |             |   |
| Poruchy krve a lymfatického systému                 | vzácné      | lymfadenopatie  |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | časté       | nechutenství  |
| Psychiatrické poruchy                               | velmi časté | podrážděnost  |
| Poruchy nervového systému                           | velmi časté | bolest hlavy (vakcína Engerix-B 10 µg)  |
|   | časté       | ospalost, bolest hlavy (vakcína Engerix-B 20 µg)  |
|   | méně časté  | závrať  |
|   | vzácné      | parestezie  |
| Gastrointestinální poruchy                          | časté       | gastrointestinální potíže (jako je nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha)   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | vzácné      | kopřivka, svědění, vyrážka  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | méně časté  | myalgie   |
|   | vzácné      | artralgie   |
| 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  | příznaky podobné chřipce  |
| <b>Sledování po uvedení vakcíny na trh</b>          |             |   |
| Infekce a infestace                                 |             | meningitida   |
| Poruchy krve a lymfatického systému                 |             | trombocytopenie   |
| Poruchy imunitního systému                          |             | anafylaxe, alergické reakce včetně anafylaktoidních reakcí a reakcí připomínajících sérovou nemoc   |
| Poruchy nervového systému                           |             | encefalitida, encefalopatie, křeče, paralýza, neuritida (včetně syndromu Guillain-Barré, optické neuritidy a sclerosis multiplex), neuropatie, hypestezie |
| Cévní poruchy                                       |             | vaskulitida, hypotenze  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |             | erythema multiforme, angioneurotický edém, lichen planus  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |             | artritida, svalová slabost  |

Ve srovnávací studii u jedinců ve věku od 11 do 15 let (včetně), byl výskyt místních i celkových příznaků vyžadane hlášených po podání vakcíny Engerix-B 20 µg (1 ml) ve dvoudávkovém schématu celkově podobný výskytu hlášenému po podání vakcíny Engerix-B 10 µg (0,5 ml) ve standardním třídávkovém schématu.

## **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](http://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.

#### **Mechanismus účinku**

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

#### **Farmakodynamické účinky**

- Rizikové skupiny:

V terénních studiích byla prokázána protektivní účinnost u novorozenců, dětí a dospělých v riziku v rozmezí 95 - 100 %.

U zdravých jedinců ve vysoce rizikovém prostředí, jeden měsíc po poslední dávce vakcíny, byla u novorozenců HBeAg pozitivních matek očkovaných podle schématu 0, 1, 2 a 12 měsíců nebo 0, 1 a 6 měsíců bez současného podání HBIG, při narození prokázána 95% protektivní účinnost (anti-HBsIgG  $\geq 10$  mIU/ml). Při současné aplikaci HBIG a vakcíny při narození však vzrůstá protektivní účinnost až na 98 %.

Novorozenci narození matkám, které byly nositelkami viru hepatitidy B (HBsAg pozitivní s HBeAg nebo bez HBeAg), kteří při narození nedostali HBIG, dostali po dvaceti letech od primárního očkování (3dávkové nebo 4dávkové schéma) provokační dávku vakcíny Engerix-B.

Hodnocena byla míra séroprotektce před provokační dávkou a po provokační dávce:

| Míra séroprotektce     | N  | n  | %    | 95% IS |      |
|------------------------|----|----|------|--------|------|
|                        |    |    |      | LL     | UL   |
| Před provokační dávkou | 72 | 39 | 54,2 | 42,0   | 66,0 |
| Po provokační dávce    | 75 | 74 | 98,7 | 92,8   | 100  |

N = počet jedinců, u kterých jsou výsledky k dispozici

n = počet jedinců s koncentracemi rovnými nebo vyššími než 10 mIU/ml

% = procento jedinců s koncentracemi rovnými nebo vyššími než 10 mIU/ml

95% IS = 95% interval spolehlivosti; LL = spodní limit; UL = horní limit

Před = v době podání provokační dávky / Po = jeden měsíc po podání provokační dávky

Rovněž byla hodnocena anamnestická odpověď podle stavu séroprotektce před podáním provokační dávky:

|                                    | Anamnestická odpověď |    |      |        |      |
|------------------------------------|----------------------|----|------|--------|------|
|                                    |                      |    |      | 95% IS |      |
| Stav před podáním provokační dávky | N                    | n  | %    | LL     | UL   |
| Jedinci s < 10 mIU/ml              | 33                   | 31 | 93,9 | 79,8   | 99,3 |
| Jedinci s ≥ 10 mIU/ml              | 39                   | 39 | 100  | 91,0   | 100  |
| Celkem                             | 72                   | 70 | 97,2 | 90,3   | 99,7 |

Stratifikace založená na posledním dostupném časovém bodu před přeočkováním:

- Jedinci s < 10 mIU/ml = jedinci s koncentrací protilátek před podáním provokační dávky < 10 mIU/ml
- Jedinci s ≥ 10 mIU/ml = jedinci s koncentrací protilátek před podáním provokační dávky ≥ 10 mIU/ml

Anamnestická odpověď je definována jako:

- Koncentrace protilátek anti-HBs ≥ 10 mIU/ml u jedinců, kteří byli před podáním provokační dávky séronegovní, nebo
- Nejméně 4násobný vzestup koncentrace protilátek anti-HBs u jedinců, kteří byli před podáním provokační dávky séropozitivní.

N = počet jedinců, u kterých jsou k dispozici výsledky jak před očkováním, tak po očkování

n = počet respondérů

% = podíl respondérů v procentech

95% IS = 95% interval spolehlivosti; LL = spodní limit; UL = horní limit

- Zdraví jedinci ve věku 16 let a starší:

Tabulka níže shrnuje míry séroprotektce (tj. procento jedinců s koncentracemi protilátek anti-HBs ≥ 10 IU/l) získané v klinických studiích s vakcínou Engerix-B 20 µg (1 ml) s různými dávkovacími schémata uvedenými v bodě 4.2:

| Populace                               | Dávkovací schéma        | Míra séroprotektce  |
|--|-------------------------|---|
| Zdraví jedinci ve věku 16 let a starší | 0, 1, 6 měsíců          | v měsíci 7: ≥ 96 %  |
|  | 0, 1, 2, 12 měsíců      | v měsíci 1: 15 %<br>v měsíci 3: 89 %<br>v měsíci 13: 95,8 % |
| Zdraví jedinci ve věku 18 let a starší | 0, 7, 21 dní, 12 měsíců | ve dni 28: 65,2 %<br>v měsíci 2: 76 %                       |

- Zdraví jedinci ve věku do 15 let včetně:

Tabulka níže shrnuje míry séroprotektce (tj. procento jedinců s koncentracemi protilátek anti-HBs ≥ 10 IU/l) získané v klinických studiích s různými dávkovacími schémata uvedenými v bodě 4.2:

| Populace                                | Dávkovací schéma   | Míra séroprotektce  |
|---|--------------------|---|
| Zdraví jedinci ve věku do 15 let včetně | 0, 1, 6 měsíců     | v měsíci 7: ≥ 96 %  |
|   | 0, 1, 2, 12 měsíců | v měsíci 1: 15 %<br>v měsíci 3: 89 %<br>v měsíci 13: 95,8 % |

Údaje v tabulkách 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 poměru séroprotektce jako studie s původní vakcínou Engerix-B obsahující thiomersal.

- Zdraví jedinci ve věku od 11 let do 15 let včetně:

Míra séroprotektce (tj. procento jedinců s koncentracemi protilátek anti-HBs  $\geq 10$  IU/l) získaná ze srovnávací klinické studie s dvěma různými dávkami a schématy schválenými u jedinců ve věku od 11 let do 15 let (včetně) byly hodnoceny až do 66 měsíců po první dávce primárního očkování a jsou uvedeny v tabulce níže (kohorta ATP ve studii účinnosti):

| Očkovací schéma                                      | Měsíce po první dávce vakcíny |        |         |        |        |        |        |
|--|-------------------------------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|
|  | 2                             | 6      | 7       | 30     | 42     | 54     | 66     |
|  | míra séroprotektce            |        |         |        |        |        |        |
| Engerix-B 10 $\mu$ g<br>(0,5 ml)<br>(0, 1, 6 měsíců) | 55,8 %                        | 87,6 % | 98,2 %* | 96,9 % | 92,5 % | 94,7 % | 91,4 % |
| Engerix-B 20 $\mu$ g<br>(1 ml)<br>(0, 6 měsíců)      | 11,3 %                        | 26,4 % | 96,7 %* | 87,1 % | 83,7 % | 84,4 % | 79,5 % |

\*V měsíci 7 se u 97,3 % jedinců ve věku od 11 do 15 let očkováných vakcínou Engerix-B 10  $\mu$ g (0,5 ml) (očkovací schéma 0, 1, 6 měsíců) a u 88,8 % jedinců ve věku od 11 do 15 let očkováných vakcínou Engerix-B 20  $\mu$ g (1 ml) (očkovací schéma 0, 6 měsíců) vytvořily koncentrace protilátek anti-HBs  $\geq 100$  mIU/ml. Geometrické průměry koncentrací (GMC) byly 7 238 mIU/ml a 2 739 mIU/ml.

Všichni jedinci v obou očkováných skupinách (N = 74) dostali provokační dávku 72 až 78 měsíců po primárním očkování. O měsíc později vykážali všichni jedinci anamnestickou odpověď.

U dvoudávkového schématu primárního očkování se geometrický průměr koncentrací zvýšil 108násobně a u třídávkového schématu primárního očkování se geometrický průměr koncentrací zvýšil 95násobně, čímž byla prokázána séroprotektce u všech jedinců. Tyto údaje naznačují, že imunitní paměť byla indukována u všech jedinců, u kterých došlo k odpovědi na primární očkování, včetně těch, u nichž v měsíci 66 došlo ke ztrátě séroprotektce.

- Pacienti s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů:

Míry séroprotektce u jedinců ve věku 16 let a starších s poruchou funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, byly hodnoceny 3 a 7 měsíců po první dávce primární imunizace a jsou uvedeny v tabulce níže:

| Věk (roky) | Očkovací schéma                      | Míra séroprotektce                       |
|------------|--------------------------------------|--|
| 16 a více  | 0, 1, 2, 6 měsíců<br>(2x 20 $\mu$ g) | v měsíci 3: 55,4 %<br>v měsíci 7: 87,1 % |

- Pacienti s diabetem typu II:

Míry séroprotektce u jedinců ve věku 20 let a starších s diabetem typu II byly hodnoceny jeden měsíc po poslední dávce primární imunizace a jsou uvedeny v tabulce níže:

| Věk (roky) | Očkovací schéma                | Míra séroprotektce v měsíci 7 |
|------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 20 - 39    | 0, 1, 6 měsíců<br>(20 $\mu$ g) | 88,5 %                        |
| 40 - 49    |                                | 81,2 %                        |
| 50 - 59    |                                | 83,2 %                        |
| $\geq 60$  |                                | 58,2 %                        |

- Provokační dávka u zdravých jedinců v oblasti s nízkou prevalencí (Německo):

Míry séroprotektce byly hodnoceny před podáním a po podání provokační dávky jedincům ve věku 12 až 13 let, kteří byli očkováni 3 dávkami vakcíny Engerix-B během prvních dvou let života:

| Míra séroprotektce            | N   | n   | %    | 95% IS |      |
|-------------------------------|-----|-----|------|--------|------|
|                               |     |     |      | LL     | UL   |
| Před podáním provokační dávky | 279 | 181 | 64,9 | 59,0   | 70,5 |
| Po podání provokační dávky    | 276 | 271 | 98,2 | 95,8   | 99,4 |

N = počet jedinců, u kterých jsou výsledky k dispozici

n = počet jedinců s koncentracemi rovnými nebo vyššími než 10 mIU/ml

% = procento jedinců s koncentracemi rovnými nebo vyššími než 10 mIU/ml

95% IS = 95% interval spolehlivosti; LL = spodní limit, UL = horní limit

Před = před podáním provokační dávky / Po = jeden měsíc po podání provokační dávky

Anamnestická odpověď byla hodnocena podle stavu séroprotektce před podáním provokační dávky u jedinců ve věku 12 a 13 let, kteří byli očkovaní 3 dávkami vakcíny Engerix-B během prvních dvou let života:

|                                    | Anamnestická odpověď |     |      |        |      |
|------------------------------------|----------------------|-----|------|--------|------|
|                                    |                      |     |      | 95% IS |      |
| Stav před podáním provokační dávky | N                    | n   | %    | LL     | UL   |
| Jedinci s < 10 mIU/ml              | 96                   | 92  | 95,8 | 89,7   | 98,9 |
| Jedinci s ≥ 10 mIU/ml              | 175                  | 175 | 100  | 97,9   | 100  |
| Celkem                             | 271                  | 267 | 98,5 | 96,3   | 99,6 |

Stratifikace založená na posledním dostupném časovém bodu před přeočkováním:

- Jedinci s < 10 mIU/ml = jedinci s koncentrací protilátek před podáním provokační dávky < 10 mIU/ml
- Jedinci s ≥ 10 mIU/ml = jedinci s koncentrací protilátek před podáním provokační dávky ≥ 10 mIU/ml

Anamnestická odpověď je definována jako:

- Koncentrace protilátek anti-HBs ≥ 10 mIU/ml u jedinců, kteří byli před podáním provokační dávky séronegovní, nebo
- Nejméně 4násobný vzestup koncentrace protilátek anti-HBs u jedinců, kteří byli před podáním provokační dávky séropozitivní.

N = počet jedinců, u kterých jsou k dispozici výsledky jak před očkovaním, tak po očkovaní

n = počet respondérů

% = podíl respondérů v procentech

95% IS = 95% interval spolehlivosti; LL = spodní limit; UL = horní limit

- Snížení výskytu hepatocelulárního karcinomu u dětí:

Byla prokázána jasná souvislost mezi infekcí virem hepatitidy B a výskytem hepatocelulárního karcinomu (HCC). Prevence hepatitidy B pomocí vakcinace má za následek snížení výskytu HCC, jak bylo pozorováno na Taiwanu u dětí ve věku 6 -14 let.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vyhodnocování farmakokinetických vlastností není u vakcín požadované.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické 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 pro injekci.

Adsorbent viz bod 2.

## 6.2 Inkompatibilit

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být této léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 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.

Údaje o stabilitě naznačují, že přípravek ENGERIX-B je stabilní při teplotách do 37 °C po dobu 3 dnů nebo do 25 °C po dobu 7 dnů. Tyto údaje jsou určeny k tomu, aby se jimi zdravotničtí pracovníci řídili pouze v případě dočasného teplotního výkyvu.

## 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.

### **Velikost balení:**

Engerix-B 10 µg: 100x 0,5 ml

Engerix-B 20 µg: 10x 1 ml nebo 100x 1 ml

B) Předplněná injekční stříkačka z neutrálního bezbarvého skla třídy I.

### **Velikost balení:**

Engerix-B 10 µg: 1x 0,5 ml bez jehly, 1x 0,5 ml s fixní jehlou, 1x 0,5 ml se samostatnou jehlou

Engerix-B 20 µg: 1x 1 ml bez jehly, 1x 1 ml s fixní jehlou, 1x 1 ml se samostatnou jehlou

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 neobvyklou změnu vzhledu. Pokud vzhledově nevyhovuje, musí být vyřazena.

U jednodávkového balení je nutné nasát veškerý obsah a okamžitě ho aplikovat.

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. REGISTRACNÍ 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**

28. 8. 2020