

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^{1,2,3} 20 mikrogramů

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

²adsorbovaný na fosforečnan hlinitý (celkem 0,5 miligramu Al³⁺)

³vyrobena 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 uchování 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 všemi známými subtypy u pacientů s renální insuficiencí (včetně pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základní očkování:

Základní očkování sestává ze 4 samostatných 0,5 ml dávek podávaných podle následujícího schématu: 1 měsíc, 2 měsíce a 6 měsíců od data první dávky.

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

Posilovací dávka:

Jelikož pacienti před hemodialýzou a hemodialyzovaní pacienti jsou obzvlášť vystaveni HBV infekci a hrozí jim větší nebezpečí chronické nákazy, 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 nebyly stanoveny u dětí mladších 15 let.

Způsob podání

Fendrix má být aplikován intramuskulárně do oblasti deltového svalu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita po předchozím podání jiných vakcín proti hepatitidě B.

Podání vakcíny Fendrix má být odloženo u jedinců trpících akutním závažným febrilním onemocněním. Přítomnost mírné infekce, například nachlazení, však není kontraindikací imunizace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčně podávaných vakcín musí být pro případ výskytu vzácných anafylaktických reakcí po podání vakcíny vždy rychle dostupná náležitá lékařská péče a dohled.

Vzhledem k dlouhé inkubační době hepatitidy B je možné, že očkovaní jedinci 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 očkovaných 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, způsob podání a některá chronická onemocnění. U jedinců, u nichž je riziko, že se po kompletním očkování vakcínou Fendrix nedocílí séroprotektce, se má zvážit sérologické testování. U jedinců, kteří neodpovídají nebo mají suboptimální odpověď na očkování, je třeba zvážit podání dalších dávek.

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

Fendrix za žádných okolností nesmí být podán intradermálně ani intravenózně.

Z očkování proti hepatitidě B nemají být vyloučeni pacienti s chronickým onemocněním jater nebo pacienti infikovaní HIV ani nosiči hepatitidy C. Očkování může být u těchto pacientů doporučeno,

protože infekce HBV může mít u těchto pacientů závažný průběh. Očkování proti hepatitidě B má být lékařem individuálně posouzeno.

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.

Dá se očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu nebo u pacientů s imunodeficiencí nemusí být vyvolána odpovídající imunitní odpověď.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání vakcíny Fendrix těhotným ženám nejsou žádné údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh březosti, 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

O podávání vakcíny Fendrix u kojících žen nejsou žádné údaje. V reprodukčně-toxikologické 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 kojení.

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

Přehled bezpečnostního profilu

Reaktogenitu vakcíny umožnily zdokumentovat klinické studie, které zahrnovaly podání 2 476 dávek vakcíny Fendrix 82 pacientům před hemodialýzou a pacientům hemodialyzovaným a 713 zdravým subjektům ve věku ≥ 15 let.

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.

Seznam nežádoucích účinků

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

Četnost je vyjádřena následovně:

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)

Klinické studie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální potíže.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: únava, bolest.

Časté: horečka, otok v místě vpichu, zarudnutí.

Nevyžádaně hlášené příznaky, u nichž by byla alespoň možnost, že souvisejí s očkováním, byly méně časté a zahrnovaly třesy, jiné reakce v místě vpichu a makulopapulární vyrážka.

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 zařazeni zdraví jedinci, aby dostali tři dávky základního očkování v měsíci 0, 1, 2, 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 podobnou četností v obou skupinách.

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

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy.

Poruchy ucha a labyrintu:

Vzácné: vertigo.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: gastrointestinální potíže.

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: třesy, 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 základním očkováním nebyla po podání posilovací dávky pozorována zvýšená reaktogenita 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.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici jsou omezené údaje týkající se 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 ≥ 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 let a starších) byly protektivní hladiny specifických humorálních protilátek (titry protilátek anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) za jeden měsíc po třetí dávce (tj. ve 3. měsíci) pozorovány u 74,4 % osob očkovanych 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) v měsíci 3 byly ve skupině vakcíny Fendrix 223,0 mIU/ml a v kontrolní skupině 50,1 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs ≥ 100 mIU/ml mělo ve skupině vakcíny Fendrix 41,0 % a v kontrolní skupině 15,9 % subjektů.

Po dokončení čtyřdávkového schématu základního očkování (tj. v měsíci 7) mělo séroprotektivní titry (≥ 10 mIU/ml) protilátek proti hepatitidě B 90,9 % osob očkovanych vakcínou Fendrix, ve srovnání s 84,4 % jedinců v kontrolní skupině, kteří dostali komerčně dostupnou vakcínu proti hepatitidě B.

Geometrické střední hodnoty titrů v měsíci 7 byly ve skupině vakcíny Fendrix 3 559,2 mIU/ml a v kontrolní skupině, která dostala komerčně dostupnou vakcínu proti hepatitidě B 933,0 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs ≥ 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 měsíci 0, 1, 2 a 6 u pacientů před hemodialýzou a hemodialyzovaných pacientů přetrvávají protilátky anti-HBs po dobu nejméně 36 měsíců. V měsíci 36 mělo zachované protektivní hladiny protilátek (titry protilátek anti-HBs ≥ 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 v měsíci 36 činily ve skupině vakcíny Fendrix 154,1 mIU/ml a v kontrolní skupině 111,9 mIU/ml, přičemž titry protilátek anti-HBs ≥ 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 obsah balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční 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.

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
B-1330 Rixensart, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.