

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix-B 20 µg/1 ml, suspensie voor injectie

Hepatitis B-(rDNA-)vaccin (geadsorbeerd)(HBV)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml) bevat:

Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen <sup>1,2</sup> 20 microgram

<sup>1</sup> Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd Totaal: 0,50 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met recombinant-DNA technologie

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Voor injectieflacon:

Suspensie voor injectie

Voor voorgevulde spuit:

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit

Troebele witte suspensie

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Engerix-B is geïndiceerd bij personen die niet immuun zijn, als actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B-virus (HBV) veroorzaakt door alle bekende subtypes. De categorieën binnen de bevolking die dienen te worden geïmmuniseerd, worden vastgesteld op basis van officiële aanbevelingen.

Het is te verwachten dat hepatitis D ook door immunisatie met Engerix-B wordt voorkomen aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-agens) niet voorkomt in afwezigheid van een hepatitis-B-infectie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Dosis

Het vaccin met 20 µg dosering (in 1,0 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij personen vanaf 16 jaar en ouder. De dosis à 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij personen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Echter, het 20 µg vaccin kan ook gebruikt worden bij personen van 11 tot en met 15 jaar oud in een 2-dosesschema in situaties waarbij er tijdens de vaccinatieperiode een laag risico is op een hepatitis-B-

infectie en indien men verwacht dat het volledige vaccinatieschema wordt gevolgd (zie hieronder en rubriek 5.1).

#### Primair immunisatieschema

- Personen van 16 jaar en ouder:

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een schema van 0, 1 en 6 maanden, waarbij optimale bescherming wordt bereikt in maand 7 met een hoge antilichaamtiter.

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, dat sneller bescherming biedt en naar verwachting een betere therapietrouw te zien zal geven. Bij dit schema dient een vierde dosis na 12 maanden te worden toegediend om een bescherming op lange termijn te geven aangezien de titers na de derde dosering lager zijn dan de titers verkregen volgens het 0, 1 en 6 maanden schema.

- Personen van 18 jaar en ouder:

Onder uitzonderlijke omstandigheden bij volwassenen, wanneer een nog snellere inductie van bescherming vereist is, bijvoorbeeld bij personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand voor vertrek, dient een schema van 3 intramusculaire injecties, toegediend op 0, 7 en 21 dagen, te worden toegepast. Wanneer dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen een vierde dosis toe te dienen 12 maanden na de eerste dosis.

- Personen van 11 tot en met 15 jaar:

Het 20 µg vaccin kan worden toegediend aan personen van 11 tot en met 15 jaar oud volgens een 0, 6 maanden schema. Echter, in dit geval, treedt mogelijk pas na de tweede toediening bescherming op tegen hepatitis-B-infecties (zie rubriek 5.1). Daarom moet dit schema alleen worden gebruikt in het geval van een laag risico op een hepatitis-B-infectie gedurende de vaccinatieperiode en indien de voltooiing van het 2-dosis schema gewaarborgd is. Indien beide voorwaarden niet gewaarborgd kunnen worden (bijvoorbeeld patiënten die hemodialyse ondergaan, reizigers naar endemische gebieden en mensen die in nabij contact staan met geïnfecteerde patiënten), dan dient men het drie doseringen schema of het versnelde schema van het 10 µg vaccin te volgen.

- Patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan en ouder dan 16 jaar zijn:

Het primaire immunisatieschema voor patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, bestaat uit vier dubbele doseringen (2 x 20 µg) op een zelf gekozen tijdstip (maand 0), maand 1, maand 2 en maand 6, gerekend vanaf het tijdstip van de aanvangsdosering. Het immunisatieschema moet worden aangepast zodat de anti-HBs titer gelijk blijft aan of hoger wordt dan het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IE/l.

- Bekende of veronderstelde blootstelling aan HBV:

Onder de omstandigheid dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld prikincident met besmette naald) dient de eerste dosis Engerix-B tegelijkertijd toegediend te worden met HBIG, waarbij de injectie op een andere plaats moet worden gegeven (zie rubriek 4.5). Het 0, 1, 2 en 12 maanden immunisatieschema wordt hierbij aanbevolen.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan het lokale immunisatiebeleid.

#### Boostervaccinatie

De huidige gegevens ondersteunen de noodzaak voor een boostervaccinatie bij immunocompetente personen die een volledige primaire vaccinatieluur hebben ontvangen niet (Lancet 2000,355:561-65).

Echter, bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem (bijvoorbeeld patiënten met chronisch nierfalen, hemodialysepatiënten, HIV-positieve personen) dienen boosters te worden toegediend om anti-HBs titers gelijk aan of hoger dan de geaccepteerde beschermingstiter van 10 IE/l te houden. Voor deze patiënten met een onderdrukt immuunsysteem, wordt een post-vaccinatietest om de 6 tot 12 maanden aanbevolen.

Nationale aanbevelingen met betrekking tot boostervaccinaties dienen overwogen te worden.

#### Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis-B-vaccins

Zie rubriek 4.5 "Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie".

#### **Wijze van toediening**

Engerix-B dient intramusculair bij volwassenen en kinderen in de deltaspiu worden geïnjecteerd.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsstoornissen mag het vaccin bij wijze van uitzondering subcutaan worden toegediend.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Engerix-B dient niet te worden toegediend aan patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor één van de componenten van het vaccin, of aan patiënten die eerder overgevoelig hebben gereageerd na toediening van Engerix-B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix-B bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. Een lichte infectie vormt echter geen contra-indicatie voor immunisatie.

#### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Door de lange incubatietijd van hepatitis B kan het zijn dat er ten tijde van de immunisatie reeds sprake is van een niet als zodanig onderkende infectie. Het is mogelijk dat het vaccin in dergelijke gevallen een hepatitis-B-infectie niet voorkomt.

Het vaccin biedt geen bescherming tegen infecties die worden veroorzaakt door andere ziektekiemen waarvan bekend is dat ze de lever kunnen infecteren zoals hepatitis-A-, hepatitis-C- en hepatitis-E-virussen.

Zoals voor alle vaccins geldt, kan het zijn dat niet bij alle gevaccineerden een beschermende immuunrespons wordt bereikt.

Een aantal factoren, dat de immuunreactie op hepatitis-B-vaccins vermindert, is waargenomen. Deze factoren omvatten hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken, wijze van toediening en sommige onderliggende chronische ziekten. Bij personen die het risico lopen een onvoldoende seroprotectie te bereiken na een afgerond immunisatieschema met Engerix-B, dient men een serologische test te overwegen. Het geven van extra doses dient te worden overwogen bij die personen die niet reageren of die een suboptimale respons hebben op een vaccinatiecyclus.

Patiënten met een chronische leverziekte, een HIV-infectie of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin kan worden aanbevolen omdat infectie met het HBV ernstig kan zijn bij deze patiënten: HB-vaccinatie dient zodoende van geval tot geval te worden overwogen door de arts. Bij HIV-geïnfecteerde patiënten, evenals bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief hemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs titer wordt verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben.

Engerix-B dient niet in de bil of intracutaan te worden geïnjecteerd, omdat dit een verminderde immuunrespons tot gevolg kan hebben.

Engerix-B dient in geen geval intraveneus te worden toegediend.

Zoals met alle injecteerbare vaccins het geval is, dient te allen tijde deskundige medische hulp direct beschikbaar te zijn in het geval van zeldzame anafylactische reacties na toediening van het vaccin.

#### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van Engerix-B met een standaarddosis HBIG leidt niet tot lagere anti-HBs titers, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix-B kan samen met BCG-, hepatitis-A-, polio-, mazelen-, bof-, rode hond-, difterie- en tetanusvaccins worden gegeven.

Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende plaatsen te worden geïnjecteerd.

Engerix-B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij is begonnen met een uit plasma gewonnen of ander, genetisch gemanipuleerd hepatitis-B-vaccin, of, indien gewenst, om een revaccinatiedosis toe te dienen aan personen die eerder een primaire immunisatiekuur met een uit plasma gewonnen of ander, genetisch gemanipuleerd, hepatitis-B-vaccin hebben ontvangen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Het effect van HBsAg op de ontwikkeling van de foetus is niet onderzocht.

Echter, zoals met alle geïnactiveerde virale vaccins wordt geen schade verwacht voor de foetus. Engerix-B dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

## **Borstvoeding**

Het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen bij toediening van Engerix-B aan hun moeders is niet in klinische proeven onderzocht, omdat er geen informatie beschikbaar is over de uitscheiding in de moedermelk.

Er is geen contra-indicatie vastgesteld.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Sommige van de onder de rubriek 4.8 “Bijwerkingen” genoemde bijwerkingen kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

### **4.8 Bijwerkingen**

De huidige formulering van Engerix-B bevat geen thiomersal (een organische kwikverbinding). De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van zowel de thiomersal-bevattende als de thiomersal-vrije formuleringen.

- **Klinische onderzoeken**

In één klinische studie, uitgevoerd met de huidige formulering (thiomersal-vrije formulering) was de incidentie van pijn, roodheid, zwelling, zich suf voelen, geïrriteerdheid, , verlies van eetlust en koorts in de uitgevoerde klinische onderzoeken vergelijkbaar met de incidentie die werd gezien met de vorige, thiomersal-bevattende formulering.

Het veiligheidsprofiel dat hieronder is weergegeven is gebaseerd op data van 5.329 personen die in 23 studies gevolgd zijn:

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

zeer vaak:	( $\geq 1/10$ )
vaak:	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
soms:	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
zelden:	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
zeer zelden:	( $< 1/10.000$ )

In elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst van de bijwerking.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: zich suf voelen, hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Zelden: paresthesie

#### Maagdarmselselaandoeningen:

Vaak: gastrointestinale symptomen (zoals misselijkheid , braken, diarree, abdominale pijn)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria, pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening:

Soms: myalgie

Zelden: artralgie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: verlies van eetlust

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats, moeheid

Vaak: koorts ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), malaise, zwelling op de injectieplaats, injectieplaatsreactie (zoals induratie)

Zelden: influenza-achtige symptomen

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: geïrriteerdheid

In een vergelijkende klinische studie met personen van 11 tot en met 15 jaar oud, was de incidentie van lokale en algemene symptomen gerapporteerd na het volgen van het 2-dosisschema met Engerix-B 20  $\mu\text{g}$  over het algemeen vergelijkbaar met die na het volgen van een 3-dosisschema van Engerix-B Junior (10  $\mu\text{g}$ ).

- **Post-marketing surveillance**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

trombocytopenie

Zenuwstelselaandoeningen:

encefalitis, encefalopathie, convulsies, paralyse, neuritis (inclusief Guillain-Barré-syndroom, opticus neuritis en multiple sclerose), neuropathie, hypo-esthesie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

erythema multiforme, angioneurotisch oedeem, lichen planus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening:

arthritis, spierzwakheid

Infecties en parasitaire aandoeningen:

meningitis

Bloedvataandoeningen:

vasculitis, hypotensie

Immuunsysteemaandoeningen:

anafylaxis, allergische reacties waaronder anafylactoïde reacties en serumziekteachtige aandoening

## 4.9 Overdosering

Gevallen van overdosering zijn gemeld tijdens postmarketing surveillance. Het bijwerkingenpatroon dat is gemeld na overdosering komt overeen met het bijwerkingenpatroon dat is gemeld na een normale toediening van het vaccin.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hepatitis-B-vaccins; ATC-code J07BC01

Engerix-B induceert de ontwikkeling van specifieke humorale antilichamen tegen HBsAg (anti-HBs). Een anti-HBs titer van boven de 10 IE/l betekent dat men tegen HBV-infectie beschermd is.

#### Beschermende effectiviteit

In veldstudies is een beschermingsgraad tussen 95% en 100% aangetoond bij pasgeborenen, kinderen en volwassenen met een verhoogd risico.

De onderstaande tabel geeft een samenvatting weer van de mate van seroprotectie (d.w.z. percentage van personen met een anti-HBs-titer van meer dan 10 IE/l) verkregen in klinische studies met Engerix-B 20 µg, toegediend volgens de verschillende schema's zoals vermeld in rubriek 4.2:

Populatie	Schema	Mate van seroprotectie
Gezonde personen van 16 jaar of ouder	0, 1 en 6 maanden	Op maand 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2 en 12 maanden	Op maand 1 : ≥ 15 % Op maand 3 : ≥ 89 % Op maand 13: ≥ 95,8 %
Gezonde personen van 18 jaar of ouder	0, 7, 21 dagen en 12 maanden	Op dag 28: 65,2 % Op maand 2: 76 % Op maand 13: 98,6 %
Gezonde personen van 11 jaar tot en met 15 jaar*	0 en 6 maanden	Op maand 2: 11,3 % Op maand 6: 26,4 % Op maand 7: 96,7%**
Patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan en 16 jaar en ouder zijn.	0, 1, 2 en 6 maanden (2 x 20 µg)	Op maand 3: 55,4 % Op maand 7: 87,1 %

De gegevens in de tabel zijn gegenereerd met thiomersal-bevattend vaccin. Twee additionele klinische studies, uitgevoerd met de huidige formulering van Engerix-B die geen thiomersal bevat, lieten onder gezonde kinderen en volwassenen gelijkwaardige seroprotectiesnelheden zien in vergelijking met de vorige Engerix-B-formuleringen met thiomersal.

\*De mate van seroprotectie verkregen met Engerix-B Junior (10 µg) (0, 1 en 6 maanden schema) bij personen vanaf 11 tot en met 15 jaar oud waren respectievelijk 55,8 % op maand 2, 87,6 % op maand 6 en 98,2 % op maand 7.

\*\* In maand 7 ontwikkelden respectievelijk 88,8% en 97,3% van de personen tussen de 11 en 15 jaar gevaccineerd met Engerix-B 20 µg (0 en 6 maanden schema) of Engerix-B Junior (10 µg) (0, 1 en 6 maanden schema) een anti-HBs titer van meer dan 100 mIE/ml. De Geometrische Gemiddelde Titers waren respectievelijk 2.739 mIE/ml en 7.238 mIE/ml.

#### Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis-B-infectie en het optreden van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkomen van hepatitis B door vaccinatie resulteert in een reductie van de incidentie van HCC zoals is waargenomen in Taiwan bij kinderen in de leeftijd van 6-14 jaar.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek voldoen aan de eisen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

natriumchloride  
dinatriumfosfaatdihydraat  
natriumdiwaterstoffosfaat  
water voor injectie

Voor adsorbens, zie rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Engerix-B dient niet met andere geneesmiddelen te worden gemengd.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C)  
Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1,0 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met een rubberen stop (butylrubber). Verpakking à 1, 3, 10, 25 of 100. Wegwerpnaalden kunnen bijgevoegd zijn.  
1,0 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas). Verpakking à 1, 10 of 25 stuks.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De inhoud kan er na bewaren uitzien als een fijne, witte neerslag met een helder, kleurloos supernatans. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gooi de spuit dan weg.

Na opening moet het vaccin onmiddellijk worden toegediend.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist. Tel: 030-6938100

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 17316

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

02 december 1993

14 november 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 9 mei 2011