

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 10 microgram/0,5ml
Suspensie voor injectie
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
10 microgram
per 0,5ml

*: geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuunpromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifeer zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de produktie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in injectieflacon (type I glas) met stop (butyl). Verpakking á 1, 10, 25, 50, 100. Naalden voor eenmalig gebruik kunnen worden meegeleverd.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 10 microgram/0,5ml
Suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
10 microgram
per 0,5 ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuungepromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk anderszins minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.

Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifere zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polyptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de productie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder

gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in voorgevulde injectiespuit (type I glas). Verpakking á 1, 10, 25, 50.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 20 microgram/1ml
Suspensie voor injectie in voorgevulde injectiespuit
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
20 microgram
per 1 ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatieluur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatieluur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieluurprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. heamodialyse of immuungepromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk anderszins minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifeer zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de productie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in voorgevulde injectiespuit (type I glas). Verpakking á 1, 10, 25.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 20 microgram/1ml
Suspensie voor injectie
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (1 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
20 microgram
per 1 ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. heamodialyse of immuungepromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk anderszins minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifeer zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de produktie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml suspensie in injectieflacon (type I glas) met stop (butyl). Verpakking á 1, 3, 10, 25, 100. Naalden voor eenmalig gebruik kunnen worden meegeleverd.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 20 microgram/1 ml
Suspensie voor injectie, meervoudige
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 doses (10 x 1 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
20 microgram
per 1 ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatiekuur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatiekuur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. heamodialyse of immuungepromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk anderszins minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifeer zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de productie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Gedeeltelijk gebruikte ampullen dienen nog dezelfde dag te worden gebruikt. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml suspensie in injectieflacon (type I glas) met stop (butyl). Verpakking á 1, 50.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

Bij gebruik van een ampul met meerdere doses dient voor iedere afzonderlijke dosis een steriele naald en injectiespuit te worden gebruikt. Zoals dat ook bij andere vaccins het geval is, moet een dosis vaccin onder strenge aseptische condities uit de ampul worden getrokken en dienen alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om besmetting van de inhoud te vermijden.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 10 microgram/0,5 ml
Suspensie voor injectie, meervoudige
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 doses (5 x 0,5 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
10 microgram
per 0,5ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatietherapie tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatietherapie ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatietherapieprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. hemodialyse of immuunpromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immunerespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk anderszins minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifere zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de productie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Gedeeltelijk gebruikte ampullen dienen nog dezelfde dag te worden gebruikt. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml suspensie in injectieflacon (type I glas) met stop (butyl). Verpakking á 1, 50.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

Bij gebruik van een ampul met meerdere doses dient voor iedere afzonderlijke dosis een steriele naald en injectiespuit te worden gebruikt. Zoals dat ook bij andere vaccins het geval is, moet een dosis vaccin onder strenge aseptische condities uit de ampul worden getrokken en dienen alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om besmetting van de inhoud te vermijden.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix B 10 microgram/ 0,5 ml
Suspensie voor injectie, meervoudige
Geadsorbeerd recombinant hepatitis B vaccin

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 doses (10 x 0,5 ml)

Geadsorbeerd recombinant hepatitis B oppervlakte-antigeen (S proteïne)*
10 microgram
per 0,5ml

* geproduceerd op genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Engerix B is geïndiceerd bij actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B virus veroorzaakt door alle bekende subtypes van het hepatitis B virus (HBV) bij personen van alle leeftijden die niet immuun zijn. 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 in afwezigheid van hepatitis B infectie voorkomt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Dosis á 20 µg vaccin: een dosis á 20 µg is bedoeld voor gebruik bij volwassenen en kinderen ouder dan 15 jaar.

Dosis á 10 µg vaccin: een dosis á 10 µg (in 0,5 ml suspensie) is bedoeld voor gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar, pasgeborenen inbegrepen. Bij kinderen in de leeftijd van 10-15 jaar kan de dosis voor volwassenen á 20 µg worden toegepast als een lage therapietrouw wordt voorzien omdat na 2 injecties met deze dosering een hoger percentage gevaccineerden met beschermende antilichaamspiegels (≥ 10 IU/l) wordt verkregen.

Primair immunisatieschema

Om optimale bescherming te verkrijgen is een serie van drie intramusculaire injecties noodzakelijk.

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, biedt sneller bescherming en zal naar verwachting betere therapietrouw te zien geven. Na 12 maanden dient een vierde dosis te worden toegediend. Bij zuigelingen is het met dit schema mogelijk om hepatitis B en andere kindervaccins gelijktijdig toe te dienen.

Bij schema's waarin meer tijd tussen de tweede en derde dosis wordt gelaten, bijv. immunisatie op 0, 1 en 6 maanden, kan het langer duren voordat bescherming wordt bereikt doch dit levert wel hogere anti-HBs-antilichaamtiter op. Dit schema is bedoeld voor gebruik bij schoolgaande kinderen tot en met de leeftijd van 15 jaar.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan lokaal immunisatiebeleid ten aanzien van de aanbevolen leeftijd voor immunisatie met andere kindervaccins.

Onder uitzonderlijke omstandigheden kan bij volwassenen, waar een snellere inductie van bescherming vereist is, bijv. personen die naar gebieden reizen met een hoge endemiciteit en die beginnen met een vaccinatieluur tegen hepatitis B binnen 1 maand vòòr vertrek, een schema van 3 intramusculaire injecties toegediend op 0, 7 en 21 dagen worden toegepast. In het geval dit schema wordt toegepast, wordt aanbevolen 12 maanden na de eerste dosis een vierde dosis toe te dienen (voor de seroconversiegraad zie sectie 5.1. "Pharmacodynamische eigenschappen").

Revaccinatie

De noodzaak voor een revaccinatie bij gezonde personen die een volledige primaire vaccinatieluur ontvingen, is niet vastgesteld; echter, in sommige officiële vaccinatieluurprogramma's is een aanbeveling voor revaccinatie opgenomen die dient te worden gevolgd.

Bij sommige groepen personen of in het bijzonder patiënten die aan het HBV (bijv. heamodialyse of immuungepromitteerde patiënten) zijn blootgesteld dient een voorzichtige houding te worden overwogen teneinde een beschermende antistofspiegel van ≥ 10 IU/l zeker te stellen.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis B vaccins

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

Bijzondere aanbevelingen m.b.t. de dosering (zie dosering)

- Aanbevolen dosering voor pasgeborenen van moeders die HBV-drager zijn:

Met de immunisatie van deze baby's met Engerix B (10 μ g) dient bij de geboorte te worden begonnen, waarbij twee immunisatieschema's zijn gevolgd: óf het schema van 0, 1, 2 en 12 maanden, óf dat van 0, 1 en 6 maanden. Het eerste schema biedt een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moet tegelijkertijd met Engerix B maar op een andere plaats hepatitis B-immuunglobulinen (HBIG) worden toegediend, omdat dit de beschermde effectiviteit kan verhogen.

- Aanbevolen dosering voor personen waarvan bekend is of aangenomen wordt dat zij aan HBV hebben blootgestaan:

Onder de omstandigheden dat blootstelling aan HBV kort geleden heeft plaatsgevonden (bijvoorbeeld een prik met een besmette naald), kan de eerste dosis Engerix B tegelijkertijd met HBIG worden toegediend, waarbij de injectie wel op een andere plaats moet worden gegeven. Geadviseerd wordt om het versnelde immunisatieschema te volgen.

- Aanbevolen dosering voor chronische haemodialyse-patiënten.

Het primaire immunisatieschema voor chronische haemodialysepatiënten bestaat uit vier doses á 40 μ g, waarbij de laatste drie doses 1, 2 en 6 maanden na de aanvangsdosis moeten worden toegediend.

Het immunisatieschema dient te worden aangepast om ervoor te zorgen dat de anti-HBs-titer boven het aanvaarde beschermingsniveau van 10 IU/l blijft.

Wijze van toediening

Engerix B dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de regio deltoidea bij volwassenen en kinderen, en in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

Bij patiënten met trombocytopenie of bloedingsziektes 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 overgevoeligheidssymptomen vertoonden na eerdere toediening van Engerix B.

Evenals bij andere vaccins dient te worden gewacht met de toediening van Engerix B bij patiënten 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 bijzondere 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 hepatitis B-infectie niet voorkomt.

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

De immuunreactie op hepatitis B vaccins is gerelateerd aan een aantal factoren, zoals hogere leeftijd, mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken en wijze van toediening. Voor personen die mogelijk minder goed zullen reageren op de toediening van de hepatitis B vaccins (bijvoorbeeld personen ouder dan 40 jaar, etc.) kan het geven van extra doses worden overwogen.

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

Engerix B mag in geen geval intradermaal worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin dient te 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 zoals ook bij haemodialysepatiënten en personen met een aangetast immuunsysteem kan het zijn dat, ondanks voltooiing van de primaire immunisatie, geen afdoende anti-HBs-titer worden verkregen, zodat dergelijke patiënten mogelijk extra vaccindoses nodig hebben. (Zie Aanbevolen dosering voor chronische haemodialysepatiënten).

Zoals dat bij toediening van alle injecteerbare vaccins het geval is, dient er te allen tijde direct deskundige medische hulp beschikbaar te zijn in het geval van 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 titer, mits de injecties op verschillende plaatsen worden gegeven.

Engerix B kan samen met BCG, DTP, DT en/of poliovaccins worden toegediend als dit past in immunisatie-beleid dat door nationale gezondheidsinstanties wordt aanbevolen.

Engerix B kan ook samen met het bof, mazelen en rode hond vaccin, het haemophilus influenzae b vaccin en hepatitis A vaccin worden toegediend.

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

Engerix B kan worden gebruikt ter voltooiing van een primair immunisatietraject waarbij was begonnen met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins, of als revaccinatie bij personen die eerder een primair immunisatiekuur met uit plasma gewonnen of andere, genetisch gemanipuleerde hepatitis B vaccins hebben ontvangen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van 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 tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke noodzaak is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de foetus.

Lactatie

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Het is onwaarschijnlijk dat het vaccin enige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Engerix B wordt over het algemeen goed verdragen.

Gedurende uitgebreide toepassing van het vaccin zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Zoals dat ook voor andere hepatitis B vaccins geldt, werd in vele gevallen geen causaal verband met de toediening van het vaccin vastgesteld.

Algemeen

Plaats van de injectie: voorbijgaande pijn, erytheem en weefselverharding.

Zeldzaam

Het gehele lichaam: vermoeidheid, koorts, malaise, griepachtige symptomen.

Centraal en perifere zenuwstelsel: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie.

Maag- en darmstelsel: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galstelsel: gebleken afwijkende leverfunctie.

Spier- en beenderstelsel: arthralgie, myalgie.
Huid en aanhangsels: huiduitslag, pruritus, urticaria.

Uiterst zeldzaam

Het gehele lichaam: anafylaxie, serumziekte.

Cardiovasculair: syncope, hypotensie.

Centraal en perifeer zenuwstelsel: verlamming, neuropathie, neuritis (inclusief syndroom van Guillain-Barré, neuritis optica en multiple sclerose), encephalitis, encefalopathie, meningitis, convulsies.

Haematologische stoornis: trombocytopenie.

Spier- en beenderstelsel: artritis.

Luchtwegen: op bronchospasmus gelijkende symptomen.

Huid en aanhangsels: angio-oedeem, multiform erytheem.

Vasculair extracardiaal: vasculitis.

Witte bloedlichaampjes en reticulo-endotheel stelsel: lymfadenopathie.

De revaccinatie wordt net zo goed verdragen als de primaire vaccinatie.

Dit medisch product bevat thiomersal (een organische kwikverbinding) als conserveermiddel en om die reden is het mogelijk dat overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.3).

4.9 Overdosering

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Engerix B, hepatitis B vaccin is een aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde steriele suspensie die het belangrijkste gezuiverde oppervlakte-antigeen van het virus bevat en wordt geproduceerd m.b.v. recombinant-DNA-techniek.

Het antigeen wordt geproduceerd uit een kweek van genetisch gemanipuleerde gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) die het gen bevatten dat codeert voor het belangrijkste oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBV) dragen. Dit in gistcellen gecodeerde hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) wordt middels een aantal fysisch-chemische stappen gezuiverd.

In de afwezigheid van chemische behandeling vormt het HBsAg spontaan sferische deeltjes met een gemiddelde diameter van 20 nm die niet-geglycosyleerde HBsAg-polypeptiden bevatten en die een lipidenmatrix hebben die voornamelijk uit fosfolipiden bestaat. Uitvoerige experimenten hebben aangetoond dat deze deeltjes de karakteristieke eigenschappen van natuurlijk HBsAg vertonen.

Het vaccin is sterk gezuiverd en voldoet aan de eisen van de WHO met betrekking tot recombinant hepatitis B vaccins. Bij de productie van het vaccin worden geen stoffen van menselijke oorsprong gebruikt.

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

Beschermende effectiviteit

- Bij risicogroepen

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

Bij pasgeborenen van HbsAg-positieve moeders is een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1 en 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema zonder gelijktijdige toediening van HBIg. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen

Als het 0, 1 en 6 maanden schema wordt gevolgd heeft $\geq 96\%$ van de gevaccineerden 7 maanden na de eerste dosis seroprotectieve spiegels.

Als het 0, 1 en 2 maanden en 12 maanden schema wordt gevolgd, hebben 15% en 89% van de gevaccineerden 1 maand na de eerste dosis resp. 1 maand na de derde dosis serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na toediening van de vierde dosis bereikten 95,8% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Voor gebruik onder uitzonderlijke omstandigheden, resulteert het 0, 7 en 21 dagen schema gevolgd door een vierde dosis na 12 maanden, binnen 1 week resp. 5 weken na de derde dosis, bij 65,2% resp. 76% van de gevaccineerden in serumprotectieve antilichaamspiegels. Eén maand na de vierde dosis bereikten 98,6% van de gevaccineerden een serumprotectieve antilichaamspiegels.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

Er is een duidelijk verband aangetoond tussen hepatitis B-infectie en het vóórkomen van hepatocellulair carcinoom (HCC). Het voorkómen van hepatitis B resulteert met vaccinatie in een reductie in 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydreerd aluminiumoxide, thiomersal, polysorbaat 20, natriumchloride, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumdiwaterstoffosfaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Engerix B dient niet met andere vaccins te worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Het vaccin dient bij een temperatuur tussen $+2^{\circ}\text{C}$ tot $+8^{\circ}\text{C}$ te worden bewaard. Gedeeltelijk gebruikte ampullen dienen nog dezelfde dag te worden gebruikt. Niet invriezen; het vaccin niet gebruiken als het bevroren is geweest.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml suspensie in injectieflacon (type I glas) met stop (butyl). Verpakking á 1, 50.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

De inhoud kan bij bewaring een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant te zien geven. Het vaccin wordt na schudden enigszins troebel.

Het vaccin dient vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op ongerechtigheden en/of verkleuring. Mocht de inhoud er anders uitzien, gebruik het vaccin dan niet.

Bij gebruik van een ampul met meerdere doses dient voor iedere afzonderlijke dosis een steriele naald en injectiespuit te worden gebruikt. Zoals dat ook bij andere vaccins het geval is, moet een dosis vaccin onder strenge aseptische condities uit de ampul worden getrokken en dienen alle noodzakelijke voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om besmetting van de inhoud te vermijden.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING