

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Engerix-B Junior 10 µg /0,5 ml, suspensie voor injectie

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Hepatitis-B-oppervlakte-antigeen ^{1,2} 10 microgram

¹ Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd Totaal: 0,25 milligram Al³⁺

² Geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met recombinant-DNA technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie

De suspensie is troebel wit

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosis

Engerix-B Junior (10 µg /0,5 ml) is bedoeld voor gebruik bij personen tot en met de leeftijd van 15 jaar, inclusief neonaten. Engerix-B (20 µg /1 ml) is bedoeld voor gebruik bij personen vanaf 16 jaar en ouder.

Echter, Engerix-B (20 µg /1 ml) kan ook gebruikt worden bij personen van 11 tot en met 15 jaar oud in een 2-doses schema in situaties waarbij er tijdens de vaccinatieperiode een laag risico is van een hepatitis-B-infectie en indien men verwacht dat het volledige vaccinatieschema wordt gevolgd (zie rubriek 5.1 en SmPC voor Engerix B (20 µg/1 ml)).

Primair immunisatieschema

- Personen tot en met de leeftijd van 15 jaar:

Twee primaire immunisatieschema's kunnen worden aanbevolen:

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

Een versneld schema, met immunisatie op 0, 1 en 2 maanden, dat sneller bescherming biedt en naar verwachting een betere therapietrouw te zien zal geven. Bij dit schema dient een vierde dosis na 12 maanden te worden toegediend om een bescherming op lange termijn te geven aangezien de concentratie na de derde dosering lager is dan de antilichaamconcentraties verkregen met het 0, 1 en 6 maanden schema. Bij kinderen is het middels dit schema mogelijk om hepatitis B met andere vaccins gelijktijdig toe te dienen.

- Patiënten met nierinsufficiëntie inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan:

Patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan, geven een verminderde immuunrespons op hepatitis-B-vaccins. Zowel het 0, 1, 2 en 12 maanden als het 0, 1 en 6 maanden schema van Engerix-B Junior (10 µg/0,5 ml) kan gevolgd worden. Op basis van ervaringen opgedaan bij volwassenen, kan vaccineren met een hogere dosering antilichaam een betere immuunrespons geven. Hierbij dient overwogen te worden om na de vaccinatie serologisch te testen. Extra doseringen van het vaccin kunnen nodig zijn om het aanvaarde beschermingsniveau van ≥ 10 IE/l te bereiken.

- Bekende of veronderstelde blootstelling aan HBV:

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

- Bij pasgeborenen van moeders die hepatitis-B-virus- (HBV) drager zijn:

De immunisatie met Engerix-B Junior (10 µg/0,5 ml) van deze groep pasgeborenen moet direct starten na de geboorte en twee immunisatieschema's kunnen gevolgd worden. Zowel het 0, 1, 2 en 12 maanden schema als het 0, 1 en 6 maanden schema kan worden gevolgd; echter, het eerste schema geeft een snellere immuunrespons. Indien beschikbaar moeten tegelijkertijd hepatitis-B-immunoglobulines (HBIG) worden toegediend op een andere injectieplaats, om het beschermend effect te vergroten.

Deze immunisatieschema's kunnen worden aangepast aan het lokale immunisatiebeleid met betrekking tot de aanbevolen leeftijd voor toediening van andere vaccins voor kinderen.

Boostervaccinatie

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

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

Nationale aanbevelingen met betrekking tot boostervaccinaties dienen overwogen te worden.

Onderlinge verwisselbaarheid van hepatitis-B-vaccins

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

Wijze van toediening

Engerix-B Junior dient intramusculair te worden geïnjecteerd in de deltaspier bij kinderen, of in het anterolaterale gedeelte van de dij bij pasgeborenen, zuigelingen en jonge kinderen.

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

4.3 Contra-indicaties

Engerix-B Junior dient niet te worden toegediend aan patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of aan patiënten die eerder overgevoelig hebben gereageerd na toediening van Engerix-B Junior.

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

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Syncope (flauwvallen) kan voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie in het bijzonder bij adolescenten door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Dit kan vergezeld gaan met verschillende neurologische signalen zoals voorbijgaande verstoring van het gezichtsvermogen, paresthesie en tonisch-clonische bewegingen van de ledematen tijdens het herstel. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

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

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

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

Een aantal factoren, dat de immuunreactie op hepatitis-B-vaccins vermindert, is waargenomen. Deze factoren omvatten mannelijk geslacht, zwaarlijvigheid, roken, wijze van toediening en sommige onderliggende chronische ziekten. Bij personen die het risico lopen een onvoldoende seroprotectie te

bereiken na een afgerond immunisatieschema met Engerix-B Junior, dient men een serologische test te overwegen. Het geven van extra doses dient te worden overwogen bij die personen die niet reageren of die een suboptimale respons hebben op een vaccinatiecycclus.

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

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

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

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

Het potentiële risico op apneu en de noodzaak van ademhalingscontrole gedurende 48-72 uur moet overwogen worden bij toediening van de primaire immunisatie bij zeer premature kinderen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap), vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet de vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Engerix B kan gelijktijdig met het Humane Papillomavirus (HPV) vaccin worden gegeven. Toediening van Engerix-B gelijk met Cervarix (HPV vaccin) heeft geen klinisch relevante interferentie in de antilichaamreactie op HPV- antigenen aangetoond. Anti-HBs geometrisch gemiddelde antilichaamconcentraties waren lager na gelijktijdige toediening maar de klinische betekenis van deze observatie is niet bekend aangezien de seroprotectiewaarden gelijk bleven. Het aantal personen die anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bereikten was 97,9% voor gelijktijdige toediening en 100% voor Engerix-B alleen.

Engerix-B Junior kan samen met *Haemophilus influenzae b*-, BCG-, hepatitis-A-, polio-, mazelen-, bof-, rode hond-, difterie-, tetanus- en kinkhoestvaccins worden gegeven.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

Het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen bij toediening van Engerix-B Junior 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.

Vruchtbaarheid

Engerix-B is niet onderzocht in vruchtbaarheidsstudies

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

- **Klinische onderzoeken**

In één klinische studie, uitgevoerd met de huidige formulering (thiomersal-vrije formulering), was de incidentie van pijn, roodheid, zwelling, moeheid, gastro-enteritis, hoofdpijn en koorts in de uitgevoerde klinisch onderzoeken vergelijkbaar met de incidentie die werd gezien met de vorige, thiomersal-bevattende formulering.

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

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: lymfadenopathie

Zenuwstelstelaandoeningen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: zich suf voelen

Soms: duizeligheid

Zelden: paresthesie

Maagdarmselselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: urticaria, pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening:

Soms: myalgie

Zelden: artralgie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: verlies van eetlust

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: pijn en roodheid op de injectieplaats, moeheid

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

Zelden: influenza-achtige symptomen

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: geïrriteerdheid

• **Post-marketing surveillance**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

trombocytopenie

Zenuwstelstelaandoeningen:

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Apneu bij zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

erythema multiforme, angioneurotisch oedeem, lichen planus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening:

arthritis, spierzwakheid

Infecties en parasitaire aandoeningen:

meningitis

Bloedvataandoeningen:

vasculitis, hypotensie

Immuunsysteemaandoeningen:

anafylaxis, allergische reacties waaronder anafylactoïde reacties en serum ziekteachtige aandoening

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Engerix-B Junior induceert de ontwikkeling van specifieke humorale antilichamen tegen HBsAg (anti-HBs). Anti-HBs-concentraties van boven de 10 IE/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 HbeAg-positieve moeders is zonder gelijktijdige toediening van HBIg een beschermende effectiviteit van 95% aangetoond, geïmmuniseerd volgens een 0, 1, 2 en 12 óf 0, 1 en 6 maanden schema. Echter, gelijktijdige toediening van HBIg en vaccin bij de geboorte deed de beschermende effectiviteit toenemen tot 98%.

- Bij gezonde personen tot en met de leeftijd van 15 jaar:

In de tabel hieronder worden de seroprotectiewaarden samengevat (dat wil zeggen de percentages van personen met een anti-HBs antilichaamconcentraties ≥ 10 IE/l) die zijn verkregen uit klinische studies met verschillende schema's genoemd in de doseringsrubriek.

Populatie	Schema	Seroprotectie
Gezonde vrijwilligers tot en met 15 jaar oud	0, 1, 6 maanden	op maand 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2 – 12 maanden	op maand 1: 15 % op maand 3: 89 % op maand 13: 95,8 %

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

-
- Bij gezonde personen in de leeftijd van 11 tot en met 15 jaar

De mate van seroprotectie (d.w.z. percentage van personen met anti-HBs concentraties ≥ 10 IE/l) verkregen in een vergelijkende klinische studie met de 2 verschillende doseringen en volgens schema's die zijn toegestaan bij personen vanaf 11 tot en met 15 jaar zijn geëvalueerd tot 66 maanden na de eerste dosis van de primaire vaccinatie en zijn weergegeven in de tabel hier beneden (ATP cohort voor effectiviteit):

vaccinatie schema	Maanden na de eerste vaccin dosis:						
	2	6	7	30	42	54	66
% of seroprotectie							
Engerix B Junior (10 μ g/0,5 ml) (0, 1, 6 months)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix B (20 μ g/1 ml) (0, 6 months)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

* In maand 7 ontwikkelden respectievelijk 97,3% en 88,8% van de personen tussen de 11 en 15 jaar gevaccineerd met Engerix-B Junior (10 μ g/0,5 mg) (0, 1, 6 maanden schema) of Engerix-B Junior (20 μ g/ 1 ml) (0, 6 maanden schema) anti-HBs concentraties van meer dan 100 mIE/ml. De Geometrische Gemiddelde Titers waren respectievelijk 7.238 mIE/ml en 2.739 mIE/ml.

Alle personen in beide vaccingroepen (N=74) ontvingen een challenge dosis 72 tot 78 maanden na primaire vaccinatie. Eén maand later vertoonden alle personen een anamnestiche reactie met een GMC verhoging van 108- en 95-voud (respectievelijk 2 dosis en 3 dosis schema) op het tijdstip na vaccinatie vergeleken met het tijdstip voor vaccinatie. Alle personen hadden seroprotectie. Deze gegevens suggereren dat bij alle personen die op de primaire vaccinatie hebben gereageerd immunologisch geheugen is geïnduceerd, zelfs bij diegene die seroprotectie hebben verloren op maand 66.

Reductie in de incidentie van hepatocellulair carcinoom bij kinderen

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
dinatriumfosfaatdihydraat
natriumdiwaterstoffosfaat
water voor injectie

Voor adsorbens, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met een rubberen stop (butylrubber).
Verpakkingsgrootte van 1, 10, 25, 50 of 100 stuks.
0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I glas). Verpakkingsgrootte van 1, 10, 25 of 50 stuks.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voor toedienen dient het vaccin te worden geschud.

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

Na opening moet het vaccin onmiddellijk worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

RVG 24290

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

19 december 2000

14 november 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubrieken 4.4, 4.5, 5.1: 13 augustus 2012.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen.