Zawiadomienie z 19/08/2016

Aleksandra Kosińska
A. Kosińska
Starszy Specjalista
ds. Rejestracji

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENGERIX B, 10 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań
Vaccinum hepatitidis B (ADNr)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)[1] 10 mikrogramów

adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym ogółem: 0,25 miligrama Al^{3+}
[1]uzyskiwany z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań
Po wstrząśnięciu zawiesina jest lekko mętna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka ENGERIX B przeznaczona jest dla osób nieuodpornionych w celu uzyskania uodpornienia przeciwko zakażeniom spowodowanym przez wszystkie znane podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Grupy osób, które powinny być szczepione określają lokalne wytyczne.

Należy oczekiwać, że szczepienie zapobiega także wirusowemu zapaleniu wątroby typu D, wywołanemu przez HDV, ponieważ wirusowe zapalenie wątroby typu D występuje jednocześnie z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW typu B).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka

Dawka 10 µg (w 0,5 ml zawiesiny) przeznaczona jest do stosowania u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży do 15. roku życia włącznie.
Dawka 20 µg (w 1 ml zawiesiny) jest przeznaczona dla osób od 16. roku życia.
Dawkę 20 µg można także zastosować u osób od 11. do 15. roku życia włącznie według schematu 2-dawkowego, w przypadku gdy ryzyko zakażenia wirusem HBV podczas trwania cyklu szczepienia jest niskie i istnieje pewność, że cykl szczepienia będzie ukończony (patrz punkt 5.1 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego ENGERIX B 20 µg).

Schemat szczepienia podstawowego

- Osoby do 15. roku życia włącznie:

Zaleca się dwa schematy szczepienia podstawowego:

Schemat: 0, 1, 6 miesięcy, który pozwala na uzyskanie optymalnej ochrony w 7. miesiącu po podaniu pierwszej dawki oraz indukuje wysoki poziom przeciwciał.

Schemat przyspieszony: 0, 1, 2 miesiące, który pozwala na szybkie uzyskanie optymalnej odpowiedzi immunologicznej i zapewnia lepszą współpracę ze strony szczepionego.
Przy zastosowaniu tego schematu, w celu zapewnienia długotrwałej ochrony zaleca się podanie czwartej dawki po 12 miesiącach od pierwszej dawki, ponieważ stężenia przeciwciał po trzeciej dawce są niższe od uzyskiwanych po podaniu szczepionki według schematu 0, 1, 6 miesięcy.
U niemowląt, ten schemat umożliwia jednoczesne zastosowanie szczepionki przeciwko WZW typu B z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym pacjenci hemodializowani:

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów hemodializowanych, odpowiedź immunologiczna po szczepieniach przeciwko WZW typu B jest mniejsza. U tych pacjentów ENGERIX B 10 μg może być stosowany zarówno według schematu 0, 1, 2 i 12 miesięcy jak i 0, 1, 6 miesięcy. Jak wskazują doświadczenia u dorosłych, podanie wyższej dawki antygenu może zwiększyć odpowiedź immunologiczną. Należy wziąć pod uwagę wykonanie badań serologicznych po szczepieniu. Może zaistnieć konieczność podania dodatkowych dawek szczepionki, aby uzyskać ochronne stężenie przeciwciał anty-HBs $\geq$ 10 j.m./l.

- Przypadki stwierdzonego lub przypuszczalnego bezpośredniego narażenia na zakażenie WZW typu B:

W przypadkach stwierdzonego lub przypuszczalnego narażenia na zakażenia wirusem HBV (np. ukłucie skażoną igłą), pierwszą dawkę ENGERIX B można podać równocześnie z immunoglobuliną ludzką przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIg). Wstrzyknięcia te muszą być wykonane w dwa różne miejsca (patrz punkt 4.5). Zalecane jest szczepienie według schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy.

- Noworodki urodzone przez matki, które są nosicielkami wirusa zapalenia wątroby typu B

Pierwszą dawkę szczepionki ENGERIX B 10 μg należy podać w pierwszej dobie życia, a kolejne dawki mogą być podawane według dwóch różnych schematów: 0, 1, 2, 12 miesięcy lub według schematu 0, 1, 6 miesięcy. Szczepienie według pierwszego schematu pozwoli szybciej uzyskać odpowiedź immunologiczną. Jeśli dostępna jest immunoglobulina przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIg), należy ją podać jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki (uodpornienie bierno-czynne), w celu zwiększenia skuteczności ochronnej. Szczepionkę i HBIg należy podawać w różne miejsca.

Schematy szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B powinny być dostosowane do lokalnych zaleceń dotyczących szczepień.

Szczepienie przypominające

Aktualnie dostępne dane nie wskazują na konieczność zastosowania dawki przypominającej u osób ze sprawnie działającym układem immunologicznym, które prawidłowo zareagowały na pełne szczepienie podstawowe (Lancet 2000, 355:561). Jednakże u pacjentów z obniżoną odpornością (np. pacjentów z niewydolnością nerek, hemodializowanych, HIV dodatnich), należy zastosować dawki przypominające w celu utrzymania stężenia przeciwciał anty-HBs na poziomie równym lub wyższym

od uznanego za ochronny 10 j.m./l. U tych pacjentów zaleca się wykonywanie badań serologicznych co 6-12 miesięcy po szczepieniu.
Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących zaleceń dotyczących szczepienia przypominajacego.

Zamienne stosowanie różnych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Sposób podawania

ENGERIX B powinien być podawany domięśniowo w mięsień naramienny u dzieci lub w okolicę przednio-boczną uda u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci.

Wyjątkowo szczepionka może być podana podskórnie pacjentom z małopłytkowością lub z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

4.3 Przeciwwskazania

ENGERIX B nie powinien być podawany osobom z nadwrażliwością na którykolwiek składnik szczepionki oraz osobom, u których wystąpiły objawy nadwrażliwości po poprzedniej dawce szczepionki ENGERIX B.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie ENGERIX B powinno być odroczone w okresie ostrych chorób przebiegających z gorączką. Łagodne infekcje nie stanowią przeciwwskazania do podania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu długiego okresu inkubacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, może się zdarzyć, że podanie szczepionki nastąpi w okresie wylęgania choroby. W takich przypadkach szczepionka może nie zapobiec rozwojowi zakażenia.

Podanie szczepionki ENGERIX B nie zapobiega zakażeniom wątroby wywoływanym przez inne czynniki chorobotwórcze takie jak wirus zapalenia wątroby typu A, wirus zapalenia wątroby typu C i wirus zapalenia wątroby typu E.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, możliwe jest, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Zaobserwowano, że szereg czynników wpływa na obniżenie odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciw WZW typu B. Należą do nich: płeć męska, otyłość, nikotynizm, droga podania szczepionki oraz niektóre choroby przewlekłe. U osób, u których istnieje ryzyko nie uzyskania seroprotekcji po pełnym cyklu szczepienia, należy wziąć pod uwagę przeprowadzenie badań serologicznych.W przypadku braku odpowiedzi immunologicznej lub uzyskania mniejszej odpowiedzi od optymalnej można rozważyć podanie dodatkowych dawek szczepionki.

Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby lub zakażeni HIV albo nosiciele HCV mogą być szczepieni przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Takim pacjentom należy zalecać szczepienie, ponieważ przebieg zakażenia wirusem HBV może być ciężki. Decyzję o szczepieniu w konkretnym przypadku podejmuje lekarz prowadzący. Pacjenci: z niedoborami odporności, w tym zakażeni HIV lub z niewydolnością nerek, w tym hemodializowani, mogą nie wytworzyć ochronnego poziomu przeciwciał anty-HBs po szczepieniu podstawowym. Pacjenci ci mogą wymagać podania dodatkowych dawek szczepionki.

Nie należy podawać szczepionki ENGERIX B w mięsień pośladkowy lub śródskórnie, gdyż może to spowodować wytworzenie niższego poziomu przeciwciał anty-HBs.

ENGERIX B nie powinien być w żadnym przypadku podawany dożylnie.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, powinien być dostępny zestaw przeciwwstrząsowy na wypadek rzadko występujących poszczepiennych reakcji anafilaktycznych.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podanie szczepionki ENGERIX B i standardowej dawki HBIg w różne miejsca ciała nie powoduje uzyskania niższego poziomu przeciwciał anty-HBs.

ENGERIX B może być podany równocześnie ze szczepionkami: BCG, przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, poliomyelitis, odrze, śwince, różyczce, błonicy, tężcowi i krztuścowi.
W przypadku jednoczesnego podawania różnych szczepionek należy podawać je w osobnych strzykawkach, w różne miejsca ciała.

Szczepionka ENGERIX B może być podana jednocześnie ze szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Human Papillomavirus – HPV). Jednoczesne podanie szczepionki ENGERIX B ze szczepionką Cervarix (szczepionka przeciw HPV) nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciw antygenom wirusa HPV. W przypadku jednoczesnego podania szczepionek, średnie geometryczne stężeń przeciwciał anty-HBs były mniejsze. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane, gdyż nie miało to wpływu na wskaźniki seroprotekcji, które nie uległy zmianie. Po jednoczesnym zastosowaniu dwóch szczepionek, stężenie anty-HBs ≥ 10 j.m./l osiągnęło 97,9% osób, a w przypadku podania tylko szczepionki ENGERIX B 100% osób.

Szczepionkę ENGERIX B można stosować w celu dokończenia cyklu szczepienia podstawowego, w którym użyto zarówno szczepionkę zawierajacą antygen uzyskany z osocza jak też inną szczepionkę otrzymaną na drodze inżynierii genetycznej. ENGERIX B również może być dawką przypominającą u osób, u których szczepienie podstawowe wykonano szczepionką zawierającą antygen uzyskany z osocza, jak też u tych osób, które otrzymały inną szczepionkę uzyskaną drogą inżynierii genetycznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ podania HBsAg na rozwój płodu nie był oceniany. Uważa się, że podobnie jak inne inaktywowane szczepionki wirusowe nie stanowi on istotnego ryzyka dla płodu.
ENGERIX B można podać ciężarnej kobiecie jedynie w przypadku, gdy istnieją wyraźne wskazania do uodpornienia, a korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych nie badano wpływu szczepionki ENGERIX B podawanej matkom na dzieci karmione piersią, a także brak jest informacji dotyczących wydzielania antygenu HBs z mlekiem.

Nie zostało ustalone przeciwwskazanie do szczepienia matek karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane" mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- **Badania kliniczne**

Obecnie szczepionka ENGERIX B nie zawiera tiomersalu (organicznego związku rtęci). Poniższe działania niepożądane zgłaszano zarówno po zastosowaniu szczepionki zawierającej tiomersal jak i w przypadku szczepionki bez tiomersalu.
W badaniu klinicznym przeprowadzonym ze szczepionką o obecnym składzie częstość występowania bólu, zaczerwienienia, obrzęku, senności, drażliwości, zmniejszenia apetytu i gorączki była porównywalna do obserwowanej w przypadku stosowania szczepionki zawierającej tiomersal.
Przedstawiony profil bezpieczeństwa jest oparty na danych z badań klinicznych obejmujących ponad 5 300 osób.

Częstość występowania w odniesieniu do dawek podano jako:

Bardzo często: ≥ 1/10
Często: ≥ 1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥ 1/1000 do <1/100
Rzadko: ≥ 1/10 000 do <1/1000
Bardzo rzadko: <1/10 000

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ich ciężkości.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: ból głowy
Często: senność
Niezbyt często: zawroty głowy
Rzadko: parestezje

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból mięśni
Rzadko: ból stawów

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia
Często: gorączka (≥ 37,5°C), złe samopoczucie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie)
Niezbyt często: choroba grypopodobna

Zaburzenia psychiczne
Bardzo często: drażliwość

- Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego
Zapalenie mózgu, encefalopatia, drgawki, porażenia, zapalenie nerwów, neuropatie, osłabienie czucia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28. tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, liszaj płaski

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Zapalenie stawów, osłabienie mięśni

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Zapalenie opon mózgowych

Zaburzenia naczyniowe
Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu immunologicznego
Reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne oraz podobne do choroby posurowiczej

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W trakcie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania. Działania niepożądane notowane po przedawkowaniu były zbliżone do występujących po podaniu właściwej dawki szczepionki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, oczyszczony antygen wirusa zapalenia wątroby typu B, kod ATC J07BC01.

ENGERIX B, szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B jest jałową zawiesiną zawierającą oczyszczony, główny antygen powierzchniowy wirusa uzyskiwany metodą inżynierii genetycznej, adsorbowany na wodorotlenku glinu.

Antygen powierzchniowy uzyskiwany jest metodą inżynierii genetycznej z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*), którym wszczepiono gen kodujący główny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Antygen powierzchniowy (HBsAg) jest oczyszczany metodami fizyko-chemicznymi.

Kuliste cząstki antygenu o średnicy 20 nm zawierające nieglikozylowane polipeptydy HBsAg i macierz lipidową składającą się głównie z fosfolipidów, powstają samorzutnie bez wpływu zewnętrznych bodźców chemicznych. Badania wykazały, że cząstki te mają takie same właściwości jak naturalny HBsAg.

Składnik HBV jest zawieszony w buforowanym fosforanami roztworze soli fizjologicznej.

Szczepionka jest wysoce oczyszczona i spełnia wymagania WHO ustalone dla rekombinowanych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Do produkcji szczepionki nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego.

Szczepionka ENGERIX B indukuje wytwarzanie swoistych przeciwciał przeciw antygenowi HBsAg (przeciwciała anty-HBs). Stężenie przeciwciał anty-HBs ≥ 10 j.m./l jest poziomem chroniącym przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

<u>Skuteczność ochronna</u>

- W grupach ryzyka:
  Według danych klinicznych, szczepionka ENGERIX B zapewnia skuteczną ochronę przed zachorowaniem u 95%-100% noworodków, dzieci i dorosłych należących do grup ryzyka.

  95% noworodków matek, u których wykryto antygen HBe, jest w pełni chroniona przed zakażeniem HBV po szczepieniu wg schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy lub 0, 1, 6 miesięcy, bez równoczesnego podania HBIg w dniu urodzenia. Jednak równoczesne podanie HBIg i szczepionki w dniu urodzenia chroni przed zachorowaniem 98% noworodków.
  Istnienie pamięci immunologicznej potwierdzono u osób, których matki były nosicielkami wirusa HBV, a które otrzymały kolejną dawkę po 20 latach, po szczepieniach w wieku niemowlęcym. Po miesiącu od szczepienia u co najmniej 93% osób (N=75) stwierdzono odpowiedź anamnestyczną.

- U osób zdrowych do 15. roku życia włącznie:

Poniższa tabela przedstawia wskaźniki seroprotekcji (tzn. odsetek osób ze stężeniem przeciwciał anty-HBs ≥ 10 j.m./l) pochodzące z badań klinicznych, w których szczepiono pacjentów według różnych schematów opisanych w podpunkcie „Dawkowanie".

Populacja	Schemat	Wskaźnik seroprotekcji
Osoby zdrowe w wieku do 15. roku życia włącznie	0, 1, 6 miesięcy 0, 1, 2 – 12 miesięcy	w 7 miesiącu: ≥ 96% w 1 miesiącu: 15% w 3 miesiącu: 89% w 13 miesiącu: 95,8%

Dane przedstawione w powyższej tabeli uzyskano w badaniach z zastosowaniem szczepionek zawierających tiomersal. Na podstawie dwóch dodatkowych badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki ENGERIX B o obecnym składzie, niezawierającej tiomersalu, z udziałem zdrowych niemowląt i osób dorosłych stwierdzono, że wskaźniki seroprotekcji są porównywalne z tymi, które uzyskano w badaniach z zastosowaniem szczepionki ENGERIX B o poprzednim składzie, zawierającej tiomersal.

- U zdrowych osób w wieku od 11. do 15. roku życia włącznie:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anty-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniach porównawczych z zastosowaniem dwóch różnych dawek i schematów szczepienia wskazanych dla osób w wieku od 11. do 15. roku życia włącznie, oceniane aż do 66 miesiąca po podaniu pierwszej dawki szczepienia podstawowego:

Szczepionka	Wskaźnik seroprotekcji						
	2. miesiąc	6. miesiąc	7. miesiąc	30. miesiąc	42. miesiąc	54. miesiąc	66. miesiąc
ENGERIX B 10 µg (schemat 0, 1, 6 miesięcy)	55,8%	87,6%	98,2%	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
ENGERIX B 20 µg (schemat 0, 6 miesięcy)	11,3%	26,4%	96,7%	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

Powyższe dane wskazują, że szczepienie podstawowe szczepionką ENGERIX B indukuje przeciwciała anty-HBs, które utrzymują się przez minimum 66 miesięcy. Po zakończeniu szczepienia podstawowego, w żadnym z badanych punktów czasowych nie wykazano znaczącej różnicy między dwiema szczepionymi grupami w zakresie wskaźników seroprotekcji. W rzeczywistości, 74 osoby osoby z obu zaszczepionych grup (w tym osoby, u których stężenie przeciwciał anty-HBs było <10 m.j./l) otrzymały dodatkową dawkę w czasie od 72 do 78 miesięcy po zakończeniu szczepienia podstawowego. Miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, u wszystkich zaszczepionych osób uzyskano odpowiedź anamnestyczną oraz seroprotekcję (tj. stężenia przeciwciał anty-HBs ≥10 j.m./l). Dane te sugerują, że ochrona przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B może nadal istnieć dzięki pamięci immunologicznej u wszystkich osób, które odpowiedziały na szczepienie podstawowe, a u których nie stwierdzono stężenia przeciwciał anty-HBs zapewniającego seroprotekcję.

Odpowiedź anamnestyczna po podaniu dodatkowej dawki u zdrowych osób:
284 osobom w wieku od 12 do 13 roku życia zaszczepionym w wieku niemowlęcym 3 dawkami szczepionki ENGERIX B podano dodatkową dawkę szczepionki. Po miesiącu od jej podania wykazano seroprotekcję u 98,9% osób.

Zmniejszenie częstości występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci:
Wykazano wyraźny związek pomiędzy zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, a występowaniem pierwotnego raka wątroby (Carcinoma hepatocellulare HCC).

Profilaktyka wirusowego zapalenia wątroby typu B poprzez zastosowanie szczepień ochronnych prowadzi do spadku częstości występowania tego nowotworu, co zostało zaobserwowane na Tajwanie wśród dzieci w wieku 6-14 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania spełniają wymagania WHO.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań.

Adsorbent patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Szczepionki ENGERIX B nie wolno mieszać w jednej strzykawce z innymi szczepionkami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Szczepionkę, która uległa zamrożeniu należy zniszczyć.
Szczepionkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w fiolce ze szkła (typ I) z korkiem butylowym, ze strzykawką lub bez strzykawki – opakowania po 1, 10 lub 100 szt.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W trakcie przechowywania może powstać biały osad i przezroczysty bezbarwny płyn powyżej.
Przed użyciem szczepionką należy energicznie wstrząsnąć, aby uzyskać lekko mętną zawiesinę.

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem ewentualnej obecności ciał obcych i (lub) zmian fizycznych. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w wyglądzie szczepionki nie należy jej podawać.

Szczepionka powinna być podana natychmiast po jej otwarciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgia
Tel.: +32(0)2 656 8111
Fax.: +32(0)2 656 8000

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0564

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.1988
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENGERIX B, 10 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Vaccinum hepatitidis B (ADNr)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)[1] 10 mikrogramów

adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym ogółem: 0,25 miligrama Al^{3+}
[1] uzyskiwany z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Po wstrząśnięciu zawiesina jest lekko mętna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka ENGERIX B przeznaczona jest dla osób nieuodpornionych w celu uzyskania uodpornienia przeciwko zakażeniom spowodowanym przez wszystkie znane podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Grupy osób, które powinny być szczepione określają lokalne wytyczne.

Należy oczekiwać, że szczepienie zapobiega także wirusowemu zapaleniu wątroby typu D, wywołanemu przez HDV, ponieważ wirusowe zapalenie wątroby typu D występuje jednocześnie z wirusowym zapaleniem wątroby typu B (WZW typu B).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka

Dawka 10 µg (w 0,5 ml zawiesiny) przeznaczona jest do stosowania u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży do 15. roku życia włącznie.
Dawka 20 µg (w 1 ml zawiesiny) jest przeznaczona dla osób od 16. roku życia.
Dawkę 20 µg można także zastosować u osób od 11. do 15. roku życia włącznie według schematu 2-dawkowego, w przypadku gdy ryzyko zakażenia wirusem HBV podczas trwania cyklu szczepienia jest niskie i istnieje pewność, że cykl szczepienia będzie ukończony (patrz punkt 5.1 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego ENGERIX B 20 µg).

Schemat szczepienia podstawowego

- Osoby do 15. roku życia włącznie:

Zaleca się dwa schematy szczepienia podstawowego:

Schemat: 0, 1, 6 miesięcy, który pozwala na uzyskanie optymalnej ochrony w 7. miesiącu po podaniu pierwszej dawki oraz indukuje wysoki poziom przeciwciał.

Schemat przyspieszony: 0, 1, 2 miesiące, który pozwala na szybkie uzyskanie optymalnej odpowiedzi immunologicznej i zapewnia lepszą współpracę ze strony szczepionego.
Przy zastosowaniu tego schematu, w celu zapewnienia długotrwałej ochrony zaleca się podanie czwartej dawki po 12 miesiącach od pierwszej dawki, ponieważ stężenia przeciwciał po trzeciej dawce są niższe od uzyskiwanych po podaniu szczepionki według schematu 0, 1, 6 miesięcy.
U niemowląt ten schemat umożliwia jednoczesne zastosowanie szczepionki przeciwko WZW typu B z innymi szczepionkami pediatrycznymi.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym pacjenci hemodializowani:

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym u pacjentów hemodializowanych, odpowiedź immunologiczna po szczepieniach przeciwko WZW typu B jest mniejsza. U tych pacjentów ENGERIX B 10 μg może być stosowany zarówno według schematu 0, 1, 2 i 12 miesięcy jak i 0, 1, 6 miesięcy. Jak wskazują doświadczenia u dorosłych, podanie wyższej dawki antygenu może zwiększyć odpowiedź immunologiczną. Należy wziąć pod uwagę wykonanie badań serologicznych po szczepieniu. Może zaistnieć konieczność podania dodatkowych dawek szczepionki, aby uzyskać ochronne stężenia przeciwciał anty-HBs $\geq$ 10 j.m./l.

- Przypadki stwierdzonego lub przypuszczalnego bezpośredniego narażenia na zakażenie WZW typu B:

W przypadkach stwierdzonego lub przypuszczalnego narażenia na zakażenia wirusem HBV (np. ukłucie skażoną igłą), pierwszą dawkę ENGERIX B można podać równocześnie z immunoglobuliną ludzką przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIg). Wstrzyknięcia te muszą być wykonane w dwa różne miejsca (patrz punkt 4.5). Zalecane jest szczepienie według schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy.

- Noworodki urodzone przez matki, które są nosicielkami wirusa zapalenia wątroby typu B

Pierwszą dawkę szczepionki ENGERIX B 10 μg należy podać w pierwszej dobie życia, a kolejne dawki mogą być podawane według dwóch różnych schematów: 0, 1, 2, 12 miesięcy lub według schematu 0, 1, 6 miesięcy. Szczepienie według pierwszego schematu pozwoli szybciej uzyskać odpowiedź immunologiczną. Jeśli dostępna jest immunoglobulina przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBIg), należy ją podać jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki (uodpornienie bierno-czynne), w celu zwiększenia skuteczności ochronnej. Szczepionkę i HBIg należy podawać w różne miejsca.

Schematy szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B powinny być dostosowane do lokalnych zaleceń dotyczących szczepień.

Szczepienie przypominające

Aktualnie dostępne dane nie wskazują na konieczność zastosowania dawki przypominającej u osób ze sprawnie działającym układem immunologicznym, które prawidłowo zareagowały na pełne szczepienie podstawowe (Lancet 2000, 355:561). Jednakże u pacjentów z obniżoną odpornością (np. pacjentów z niewydolnością nerek, hemodializowanych, HIV dodatnich), należy zastosować dawki przypominające w celu utrzymania stężenia przeciwciał anty-HBs na poziomie równym lub wyższym

od uznanego za ochronny 10 j.m./l. U tych pacjentów zaleca się wykonywanie badań serologicznych co 6-12 miesięcy po szczepieniu.
Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących zaleceń dotyczących szczepienia przypominajacego.

Zamienne stosowanie różnych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Sposób podawania

ENGERIX B powinien być podawany domięśniowo w mięsień naramienny u dzieci lub w okolicę przednio-boczną uda u noworodków, niemowląt i młodszych dzieci.

Wyjątkowo szczepionka może być podana podskórnie pacjentom z małopłytkowością lub z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

4.3 Przeciwwskazania

ENGERIX B nie powinien być podawany osobom z nadwrażliwością na którykolwiek składnik szczepionki oraz osobom, u których wystąpiły objawy nadwrażliwości po poprzedniej dawce szczepionki ENGERIX B.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie ENGERIX B powinno być odroczone w okresie ostrych chorób przebiegających z gorączką. Łagodne infekcje nie stanowią przeciwwskazania do podania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu długiego okresu inkubacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, może się zdarzyć, że podanie szczepionki nastąpi w okresie wylęgania choroby. W takich przypadkach szczepionka może nie zapobiec rozwojowi zakażenia.

Podanie szczepionki ENGERIX B nie zapobiega zakażeniom wątroby wywoływanym przez inne czynniki chorobotwórcze takie jak wirus zapalenia wątroby typu A, wirus zapalenia wątroby typu C i wirus zapalenia wątroby typu E.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, możliwe jest, że nie wszyscy szczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną.

Zaobserwowano, że szereg czynników wpływa na obniżenie odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu przeciw WZW typu B. Należą do nich: płeć męska, otyłość, nikotynizm, droga podania szczepionki oraz niektóre choroby przewlekłe. U osób, u których istnieje ryzyko nie uzyskania seroprotekcji po pełnym cyklu szczepienia, należy wziąć pod uwagę przeprowadzenie badań serologicznych. W przypadku braku odpowiedzi immunologicznej lub uzyskania mniejszej odpowiedzi od optymalnej można rozważyć podanie dodatkowych dawek szczepionki.

Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby lub zakażeni HIV albo nosiciele HCV mogą być szczepieni przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Takim pacjentom należy zalecać szczepienie, ponieważ przebieg zakażenia wirusem HBV może być ciężki. Decyzję o szczepieniu w konkretnym przypadku podejmuje lekarz prowadzący. Pacjenci: z niedoborami odporności, w tym zakażeni HIV lub z niewydolnością nerek, w tym hemodializowani, mogą nie wytworzyć ochronnego poziomu przeciwciał anty-HBs po szczepieniu podstawowym. Pacjenci ci mogą wymagać podania dodatkowych dawek szczepionki.

Nie należy podawać szczepionki ENGERIX B w mięsień pośladkowy lub śródskórnie, gdyż może to spowodować wytworzenie niższego poziomu przeciwciał anty-HBs.

ENGERIX B nie powinien być w żadnym przypadku podawany dożylnie.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, powinien być dostępny zestaw przeciwwstrząsowy na wypadek rzadko występujących poszczepiennych reakcji anafilaktycznych.

Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki, szczególnie u nastolatków, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Mogą temu towarzyszyć objawy neurologiczne, takie jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas odzyskiwania przytomności. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.
Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podanie szczepionki ENGERIX B i standardowej dawki HBIg w różne miejsca ciała nie powoduje uzyskania niższego poziomu przeciwciał anty-HBs.

ENGERIX B może być podany równocześnie ze szczepionkami: BCG, przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, poliomyelitis, odrze, śwince, różyczce, błonicy, tężcowi i krztuścowi.
W przypadku jednoczesnego podawania różnych szczepionek należy podawać je w osobnych strzykawkach, w różne miejsca ciała.

Szczepionka ENGERIX B może być podana jednocześnie ze szczepionką przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (Human Papillomavirus – HPV). Jednoczesne podanie szczepionki ENGERIX B ze szczepionką Cervarix (szczepionka przeciw HPV) nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HPV. W przypadku jednoczesnego podania szczepionek, średnie geometryczne stężeń przeciwciał anty-HBs były mniejsze. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane, gdyż nie miało to wpływu na wskaźniki seroprotekcji, które nie uległy zmianie. Po jednoczesnym zastosowaniu dwóch szczepionek, stężenie anty-HBs ≥ 10 j.m./l osiągnęło 97,9% osób, a w przypadku podania tylko szczepionki ENGERIX B 100% osób.

Szczepionkę ENGERIX B można stosować w celu dokończenia cyklu szczepienia podstawowego, w którym użyto zarówno szczepionkę zawierajacą antygen uzyskany z osocza jak też inną szczepionkę otrzymaną na drodze inżynierii genetycznej. ENGERIX B również może być dawką przypominającą u osób, u których szczepienie podstawowe wykonano szczepionką zawierającą antygen uzyskany z osocza, jak też u tych osób, które otrzymały inną szczepionkę uzyskaną drogą inżynierii genetycznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ podania HBsAg na rozwój płodu nie był oceniany. Uważa się, że podobnie jak inne inaktywowane szczepionki wirusowe nie stanowi on istotnego ryzyka dla płodu.
ENGERIX B można podać ciężarnej kobiecie jedynie w przypadku, gdy istnieją wyraźne wskazania do uodpornienia, a korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych nie badano wpływu szczepionki ENGERIX B podawanej matkom na dzieci karmione piersią, a także brak jest informacji dotyczących wydzielania antygenu HBs z mlekiem.

Nie zostało ustalone przeciwwskazanie do szczepienia matek karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 „Działania niepożądane" mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- **Badania kliniczne**

Obecnie szczepionka ENGERIX B nie zawiera tiomersalu (organicznego związku rtęci). Poniższe działania niepożądane zgłaszano zarówno po zastosowaniu szczepionki zawierającej tiomersal jak i w przypadku szczepionki bez tiomersalu.
W badaniu klinicznym przeprowadzonym ze szczepionką o obecnym składzie częstość występowania bólu, zaczerwienienia, obrzęku, senności, drażliwości, zmniejszenia apetytu i gorączki była porównywalna do obserwowanej w przypadku stosowania szczepionki zawierającej tiomersal.

Przedstawiony profil bezpieczeństwa jest oparty na danych z badań klinicznych obejmujących ponad 5 300 osób.

Częstość występowania w odniesieniu do dawek podano jako:

Bardzo często: ≥ 1/10
Często: ≥ 1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥ 1/1000 do <1/100
Rzadko: ≥ 1/10 000 do <1/1000
Bardzo rzadko: <1/10 000

W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ich ciężkości.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Rzadko: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia układu nerwowego:
Bardzo często: ból głowy
Często: senność
Niezbyt często: zawroty głowy
Rzadko: parestezje

Zaburzenia żołądka i jelit:
Często: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rzadko: pokrzywka, świąd, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból mięśni
Rzadko: ból stawów

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Bardzo często: ból i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia
Często: gorączka (≥ 37,5°C), złe samopoczucie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie)
Niezbyt często: choroba grypopodobna

Zaburzenia psychiczne
Bardzo często: drażliwość

- **Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu**

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego
Zapalenie mózgu, encefalopatia, drgawki, porażenia, zapalenie nerwów, neuropatie, osłabienie czucia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28. tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, liszaj płaski

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Zapalenie stawów, osłabienie mięśni

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Zapalenie opon mózgowych

Zaburzenia naczyniowe
Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu immunologicznego
Reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne oraz podobne do choroby posurowiczej

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W trakcie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania. Działania niepożądane notowane po przedawkowaniu były zbliżone do występujących po podaniu właściwej dawki szczepionki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, oczyszczony antygen wirusa zapalenia wątroby typu B, kod ATC J07BC01.

ENGERIX B, szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B jest jałową zawiesiną zawierającą oczyszczony, główny antygen powierzchniowy wirusa uzyskiwany metodą inżynierii genetycznej, adsorbowany na wodorotlenku glinu.

Antygen powierzchniowy uzyskiwany jest metodą inżynierii genetycznej z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*), którym wszczepiono gen kodujący główny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Antygen powierzchniowy (HBsAg) jest oczyszczany metodami fizyko-chemicznymi.

Kuliste cząstki antygenu o średnicy 20 nm zawierające nieglikozylowane polipeptydy HBsAg i macierz lipidową składającą się głównie z fosfolipidów, powstają samorzutnie bez wpływu zewnętrznych bodźców chemicznych. Badania wykazały, że cząstki te mają takie same właściwości jak naturalny HBsAg.

Składnik HBV jest zawieszony w buforowanym fosforanami roztworze soli fizjologicznej.

Szczepionka jest wysoce oczyszczona i spełnia wymagania WHO ustalone dla rekombinowanych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Do produkcji szczepionki nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego.

Szczepionka ENGERIX B indukuje wytwarzanie swoistych przeciwciał przeciw antygenowi HBsAg (przeciwciała anty-HBs). Stężenie przeciwciał anty-HBs $\geq$ 10 j.m./l jest poziomem chroniącym przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

<u>Skuteczność ochronna</u>

- W grupach ryzyka:
  Według danych klinicznych, szczepionka ENGERIX B zapewnia skuteczną ochronę przed zachorowaniem u 95%-100% noworodków, dzieci i dorosłych należących do grup ryzyka.

  95% noworodków matek, u których wykryto antygen HBe, jest w pełni chroniona przed zakażeniem HBV po szczepieniu wg schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy lub 0, 1, 6 miesięcy, bez równoczesnego podania HBIg w dniu urodzenia. Jednak równoczesne podanie HBIg i szczepionki w dniu urodzenia chroni przed zachorowaniem 98% noworodków.

  Istnienie pamięci immunologicznej potwierdzono u osób, których matki były nosicielkami wirusa HBV, a które otrzymały kolejną dawkę po 20 latach, po szczepieniach w wieku niemowlęcym. Po miesiącu od szczepienia u co najmniej 93% osób (N=75) stwierdzono odpowiedź anamnestyczną.

– U osób zdrowych do 15. roku życia włącznie:
Poniższa tabela przedstawia wskaźniki seroprotekcji (tzn. odsetek osób ze stężeniem przeciwciał anty-HBs ≥ 10 j.m./l) pochodzące z badań klinicznych, w których szczepiono pacjentów według różnych schematów opisanych w podpunkcie „Dawkowanie".

Populacja	Schemat	Wskaźnik seroprotekcji
Osoby zdrowe w wieku do 15. roku życia włącznie	0, 1, 6 miesięcy	w 7 miesiącu: ≥ 96%
	0, 1, 2 – 12 miesięcy	w 1 miesiącu: 15% w 3 miesiącu: 89% w 13 miesiącu: 95,8%

Dane przedstawione w powyższej tabeli uzyskano w badaniach z zastosowaniem szczepionek zawierających tiomersal. Na podstawie dwóch dodatkowych badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki ENGERIX B o obecnym składzie, nie zawierającej tiomersalu, z udziałem zdrowych niemowląt i osób dorosłych, stwierdzono, że wskaźniki seroprotekcji są porównywalne z tymi, które uzyskano w badaniach z zastosowaniem szczepionki ENGERIX B o poprzednim składzie, zawierającej tiomersal.

- U zdrowych osób od 11. do 15. roku życia włącznie:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anty-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniach porównawczych z zastosowaniem dwóch różnych dawek i schematów szczepienia wskazanych dla osób w wieku od 11. do 15. roku życia włącznie, oceniane aż do 66 miesiąca po podaniu pierwszej dawki szczepienia podstawowego:

Szczepionka	Wskaźnik seroprotekcji						
	2. miesiąc	6. miesiąc	7. miesiąc	30. miesiąc	42. miesiąc	54. miesiąc	66. miesiąc
ENGERIX B 10 µg (schemat 0, 1, 6 miesięcy)	55,8%	87,6%	98,2%	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
ENGERIX B 20 µg (schemat 0, 6 miesięcy)	11,3%	26,4%	96,7%	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

Powyższe dane wskazują, że szczepienie podstawowe szczepionką ENGERIX B indukuje przeciwciała anty-HBs, które utrzymują się przez minimum 66 miesięcy. Po zakończeniu szczepienia podstawowego, w żadnym z badanych punktów czasowych nie wykazano znaczącej różnicy między dwiema szczepionymi grupami w zakresie wskaźników seroprotekcji.W rzeczywistości, 74 osoby z obu zaszczepionych grup (w tym osoby, u których stężenie przeciwciał anty-HBs było <10 m.j./l) otrzymały dodatkową dawkę w czasie od 72 do 78 miesięcy po zakończeniu szczepienia podstawowego. Miesiąc po podaniu dodatkowej dawki, u wszystkich zaszczepionych osób uzyskano odpowiedź anamnestyczną oraz seroprotekcję (tj. stężenia przeciwciał anty-HBs ≥10 j.m./l). Dane te sugerują, że ochrona przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B może nadal istnieć dzięki pamięci immunologicznej u wszystkich osób, które odpowiedziały na szczepienie podstawowe, a u których nie stwierdzono stężenia przeciwciał anty-HBs zapewniające seroprotekcję.

Odpowiedź anamnestyczna po podaniu dodatkowej dawki u zdrowych osób:
284 osobom w wieku od 12 do 13 roku życia zaszczepionym w wieku niemowlęcym 3 dawkami szczepionki ENGERIX B podano dodatkową dawkę szczepionki. Po miesiącu od jej podania wykazano seroprotekcję u 98,9% osób.

Zmniejszenie częstości występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci:
Wykazano wyraźny związek pomiędzy zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, a występowaniem pierwotnego raka wątroby (Carcinoma hepatocellulare HCC).

Profilaktyka wirusowego zapalenia wątroby typu B poprzez zastosowanie szczepień ochronnych prowadzi do spadku częstości występowania tego nowotworu, co zostało zaobserwowane na Tajwanie wśród dzieci w wieku 6-14 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie stosowania spełniają wymagania WHO.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

Adsorbent patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Szczepionki ENGERIX B nie wolno mieszać w jednej strzykawce z innymi szczepionkami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać. Szczepionkę, która uległa zamrożeniu należy zniszczyć.
Szczepionkę przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce ze szkła (typ I) z zatyczką tłoka z gumy butylowej – opakowania po 1, 10 lub 25 szt.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

W trakcie przechowywania może powstać biały osad i przezroczysty bezbarwny płyn powyżej.

Przed użyciem szczepionką należy energicznie wstrząsnąć, aby uzyskać lekko mętną zawiesinę.

Przed podaniem szczepionkę należy obejrzeć pod kątem ewentualnej obecności ciał obcych i/lub zmian fizycznych. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w wyglądzie szczepionki, nie należy jej podawać.

Szczepionka powinna być podana natychmiast po jej otwarciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgia
Tel.: +32(0)2 656 8111
Fax.: +32(0)2 656 8000

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0564

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.1988
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO