

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENGERIX B, 20 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań
Vaccinum hepatitis B (ADNr)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (1 ml) zawiera:

Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)¹ 20 mikrogramów

adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym ogółem: 0,50 miligrama Al³⁺

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 wskazana 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 20 µg (w 1,0 ml zawiesiny) przeznaczona jest do stosowania u osób od 16. roku życia.

Dawka 10 µg (w 0,5 ml zawiesiny) jest przeznaczona dla noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży do 15. roku życia włącznie.

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 poniżej oraz punkt 5.1).

Schematy szczepienia podstawowego

- Osoby od 16. roku życia:

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.

- Osoby od 18. roku życia:

W wyjątkowych przypadkach u dorosłych, np. przed podróżą, gdy wymagane jest szybkie przeprowadzenie szczepienia podstawowego w czasie jednego miesiąca przed wyjazdem i nie ma możliwości zastosowania schematu 0, 1, 6 miesięcy, można podać domięśniowo trzy dawki szczepionki w dniach 0, 7, 21. W przypadku zastosowania takiego schematu zaleca się podanie czwartej dawki po 12 miesiącach od podania dawki pierwszej.

- Osoby od 11. do 15. roku życia włącznie:

Dawka 20 µg może być zastosowana u pacjentów od 11. do 15. roku życia włącznie według schematu: 0, 6 miesięcy. W tym przypadku osoba szczepiona może nie uzyskać ochronnego poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B aż do czasu po przyjęciu drugiej dawki (patrz punkt 5.1). Dlatego też, schemat ten można zastosować jedynie wówczas gdy ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B podczas trwania cyklu szczepienia jest małe oraz gdy istnieje pewność, że 2-dawkowy cykl szczepienia będzie ukończony. Jeżeli te warunki nie mogą być spełnione (np. pacjenci hemodializowani, osoby podróżujące w rejony endemicznego występowania WZW typu B, osoby pozostające w bliskim kontakcie z zakażonymi), należy zastosować dawkę 10 µg według schematu 3-dawkowego lub schematu przyspieszonego.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym pacjenci hemodializowani od 16. roku życia:

Schemat szczepienia podstawowego u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym pacjentów hemodializowanych, składa się z czterech podwójnych dawek szczepionki (2 x 20 µg) podanych: w dowolnym terminie oznaczonym jako 0 czyli pierwsza dawka, po 1 miesiącu, 2 miesiącach i po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki. Schemat szczepienia powinien być odpowiednio modyfikowany, tak aby zapewnić przeciwciała anty-HBs na poziomie 10 j.m./l, który uznawany jest za ochronny, lub wyższym.

- 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). Iniekcje te muszą być wykonane w dwa różne miejsca (patrz punkt 4.5). Zalecane jest szczepienie według schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy.

Schematy szczepienia 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 anti-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 przypominającego.

Zamienne stosowanie różnych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

Patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

Sposób podawania

ENGERIX B powinien być podawany domięśniowo w mięsień naramienny u osób dorosłych i dzieci.

Wyjątkowo szczepionka może być podana podskórnio 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 wylegania choroby. W takich przypadkach szczepionka może nie zapobiec rozwojowi zakażenia.

Podanie szczepionki ENGERIX B nie zapobiega zakażeniom wątroby wywołanym 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: starszy wiek, 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 anti-HBs po szczepieniu podstawowym. Pacjenci ci mogą wymagać podania dodatkowych dawek szczepionki.

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

ENGERIX B nie powinien być w żadnym przypadku podawany dożylnie.

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.

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

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu“.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 anti-HBs.

ENGERIX B może być podany równocześnie ze szczepionkami: BCG, przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, poliomyelitis, odrze, śwince, różyczce, błonicy, tężcowi.

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 stężenia przeciwciał anti-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 anti-HBs ≥ 10 j.m./l osiągnęło 97,9% osób, a w przypadku podania tylko szczepionki ENGERIX B 100% osób.

Szczepionką ENGERIX B można stosować w celu dokończenia cyklu szczepienia podstawowego, w którym użyto zarówno szczepionkę zawierającą antygen uzyskany z osocza jak też inną szczepionką 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 obsługiwanie maszyn

Szczepionka ENGERIX B nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 stosowania 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: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ 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

Często: senność, ból głowy

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), złe samopoczucie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie)

Niezbyt często: choroba grypopodobna

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: drażliwość

W badaniu porównawczym obejmującym pacjentów od 11. roku życia do 15. roku życia włącznie, po szczepieniu szczepionką ENGERIX B 20 μg według schematu 2-dawkowego, zgłaszane działania niepożądane w miejscu podania i ogólne były podobne do zgłaszanych po szczepieniu szczepionką ENGERIX B 10 μg według standardowego schematu 3-dawkowego.

• **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 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 HBV. Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) jest oczyszczany metodami fizyko-chemicznymi.

Kuliste cząstki antygeny 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 anti-HBs). Stężenie przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l jest poziomem chroniącym przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Skuteczność ochronna

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

- Osoby od 16. roku życia:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniach klinicznych, w których szczepionka ENGERIX B 20 μ g była podawana według różnych schematów szczepienia opisanych w punkcie 4.2.

Populacja	Schemat	Wskaźnik seroprotekcji
Osoby zdrowe od 16. roku życia	0, 1, 6 miesięcy	w 7. miesiącu : $\geq 96\%$
	0, 1, 2 – 12 miesięcy	w 1. miesiącu: 15%

		w 3. miesiącu: 89% w 13. miesiącu: 95,8%
Osoby zdrowe od 18. roku życia	0, 7, 21 dzień – 12 miesięcy	w 28. dniu: 65,2% w 2. miesiącu: 76% w 13. miesiącu: 98,6%

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.

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 anamnesticzną.

- Zdrowe osoby w wieku od 11. do 15. roku życia łącznie:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane po zastosowaniu dwóch różnych dawek i schematów szczepienia wskazanych dla osób w wieku od 11. do 15. roku życia łącznie, 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 μ g (schemat 0, 1, 6 miesiące)	55,8%	87,6%	98,2%*	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
ENGERIX B 20 μ g (schemat 0, 6 miesiące)	11,3%	26,4%	96,7%	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

*W 7. miesiącu, stężenia przeciwciał anti-HBs ≥ 100 j.m./ml uzyskało 88,8% i 97,3% pacjentów w wieku od 11. roku życia do 15. roku życia łącznie zaszczepionych odpowiednio szczepionką ENGERIX B 20 μ g (według schematu 0, 6 miesiące) i ENGERIX B 10 μ g (według schematu 0, 1, 6 miesiące). Średnie geometryczne stężenia przeciwciał (Geometric Mean Titres) wynosiły odpowiednio 2 739 j.m./l i 7 238 j.m./l.

Powyższe dane wykazują, że szczepienie podstawowe szczepionką ENGERIX B indukuje przeciwciała anti-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 anti-HBs było <10 j.m./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 anamnesticzną oraz seroprotekcję (tj. stężenia przeciwciał anti-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 anti-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.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym hemodializowani:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniu klinicznym, w którym szczepionka ENGERIX B 20 μ g była podawana według schematu 0, 1, 2 i 6 miesięcy.

Wiek (lata)	Schemat szczepienia	Wskaźnik seroprotekcji
Od 16. roku życia	0, 1, 2, 6 miesięcy (2 x 20 μ g)	w 3. miesiącu: 55,4% w 7. miesiącu: 87,1%

- Pacjenci z cukrzycą typu II:

W tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniu klinicznym, w którym szczepionka ENGERIX B 20 μ g była stosowana według podanego poniżej schematu.

Wiek (lata)	Schemat szczepienia	Wskaźnik seroprotekcji w 7. miesiącu
20-39	0, 1, 6 miesięcy (20 μ g)	88,5%
40-49		81,2%
50-59		83,2%
≥ 60		58,2%

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 przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że szczepionka ENGERIX B zachowuje stabilność podczas przechowywania przez 3 dni w temperaturze do 37°C lub przez 7 dni w temperaturze do 25°C. Te informacje, przeznaczone dla fachowego personelu medycznego, mogą posłużyć jako wskazówka wyłącznie w sytuacji chwilowego przekroczenia temperatury przechowywania szczepionki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 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 cząstek i (lub) zmian w wyglądzie. W przypadku stwierdzenia którejkolwiek z tych nieprawidłowości, nie należy podawać szczepionki.

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/0565

**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**

13.01.2022

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENGERIX B, 20 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Vaccinum hepatitis B (ADNr)
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (1 ml) zawiera:

Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)¹ 20 mikrogramów

adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym ogółem: 0,50 miligrama Al³⁺
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 wskazana 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 20 µg (w 1,0 ml zawiesiny) przeznaczona jest do stosowania u osób od 16. roku życia.

Dawka 10 µg (w 0,5 ml zawiesiny) jest przeznaczona dla noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży do 15. roku życia włącznie.

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 poniżej oraz punkt 5.1).

Schematy szczepienia podstawowego

- Osoby od 16. roku życia:

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.

- Osoby od 18. roku życia:

W wyjątkowych przypadkach u dorosłych, np. przed podróżą, gdy wymagane jest szybkie przeprowadzenie szczepienia podstawowego w czasie jednego miesiąca przed wyjazdem i nie ma możliwości zastosowania schematu 0, 1, 6 miesięcy, można podać domięśniowo trzy dawki szczepionki w dniach 0, 7, 21. W przypadku zastosowania takiego schematu zaleca się podanie czwartej dawki po 12 miesiącach od podania dawki pierwszej.

- Osoby od 11. do 15. roku życia włącznie:

Dawka 20 µg może być zastosowana u pacjentów od 11. do 15. roku życia włącznie według schematu: 0, 6 miesięcy. W tym przypadku osoba szczepiona może nie uzyskać ochronnego poziomu przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B aż do czasu po przyjęciu drugiej dawki (patrz punkt 5.1). Dlatego też, schemat ten można zastosować jedynie wówczas gdy ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B podczas trwania cyklu szczepienia jest małe oraz gdy istnieje pewność, że 2-dawkowy cykl szczepienia będzie ukończony. Jeżeli te warunki nie mogą być spełnione (np. pacjenci hemodializowani, osoby podróżujące w rejony endemicznego występowania WZW typu B, osoby pozostające w bliskim kontakcie z zakażonymi), należy zastosować dawkę 10 µg według schematu 3-dawkowego lub schematu przyspieszonego.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym pacjenci hemodializowani od 16. roku życia:

Schemat szczepienia podstawowego u pacjentów z niewydolnością nerek, w tym pacjentów hemodializowanych, składa się z czterech podwójnych dawek szczepionki (2 x 20 µg) podanych: w dowolnym terminie oznaczonym jako 0 czyli pierwsza dawka, po 1 miesiącu, 2 miesiącach i po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki. Schemat szczepienia powinien być odpowiednio modyfikowany, tak aby zapewnić przeciwciała anty-HBs na poziomie 10 j.m./l, który uznawany jest za ochronny, lub wyższym.

- 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). Iniekcje te muszą być wykonane w dwa różne miejsca (patrz punkt 4.5). Zalecane jest szczepienie według schematu 0, 1, 2, 12 miesięcy.

Schematy szczepienia 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 anti-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 przypominającego.

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 osób dorosłych i 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 wylegania 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: starszy wiek, 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 anti-HBs po szczepieniu podstawowym. Pacjenci ci mogą wymagać podania dodatkowych dawek szczepionki.

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

ENGERIX B nie powinien być w żadnym przypadku podawany dożylnie.

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.

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

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu“.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 anti-HBs.

ENGERIX B może być podany równocześnie ze szczepionkami: BCG, przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, poliomyelitis, odrze, śwince, różyczce, błonicy, tężcowi.

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 stężenia przeciwciał anti-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 anti-HBs ≥ 10 j.m./l osiągnęło 97,9% osób, a w przypadku podania tylko szczepionki ENGERIX B 100% osób.

Szczepionką ENGERIX B można stosować w celu dokończenia cyklu szczepienia podstawowego, w którym użyto zarówno szczepionkę zawierającą antygen uzyskany z osocza jak też inną szczepionką 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 obsługiwanie maszyn

Szczepionka ENGERIX B nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 stosowania 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: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ 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:

Często: senność, ból głowy

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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), złe samopoczucie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak stwardnienie)

Niezbyt często: choroba grypopodobna

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: drażliwość

W badaniu porównawczym obejmującym pacjentów od 11. roku życia do 15. roku życia włącznie, po szczepieniu szczepionką ENGERIX B 20 μg według schematu 2-dawkowego, zgłaszane działania niepożądane w miejscu podania i ogólne były podobne do zgłaszanych po szczepieniu szczepionką ENGERIX B 10 μg według standardowego schematu 3-dawkowego.

• **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 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 HBV. Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) jest oczyszczany metodami fizyko-chemicznymi.

Kuliste cząstki antygeny 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 anti-HBs). Stężenie przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l jest poziomem chroniącym przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby typu B.

Skuteczność ochronna

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

- Osoby od 16. roku życia

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniach klinicznych, w których szczepionka ENGERIX B 20 μ g była podawana według różnych schematów szczepienia opisanych w punkcie 4.2.

Populacja	Schemat	Wskaźnik seroprotekcji
Osoby zdrowe od 16. roku życia	0, 1, 6 miesięcy	w 7. miesiącu : $\geq 96\%$

	0, 1, 2 - 12 miesięcy	w 1. miesiącu: 15% w 3. miesiącu: 89% w 13. miesiącu: 95,8%
Osoby zdrowe od 18. roku życia	0, 7, 21 dzień – 12 miesięcy	w 28. dniu: 65,2% w 2. miesiącu: 76% w 13. miesiącu: 98,6%

Dane przedstawione w tabeli powyżej uzyskano 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 oraz osób dorosłych stwierdzono, że wskaźniki seroprotekcji są porównywalne z tymi, które uzyskano w badaniach z zastosowaniem szczepionki ENGERIX B o poprzednim składzie, zawierającej tiomersal.

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 anamnesticzną.

- Zdrowe osoby w wieku od 11. do 15. roku życia włącznie:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane po zastosowaniu dwóch różnych dawek i schematów szczepienia wskazanych dla osób w wieku od 11. do 15. roku życia włącznie, oceniano 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 μ g (schemat 0, 1, 6 miesiące)	55,8%	87,6%	98,2%*	96,9%	92,5%	94,7%	91,4%
ENGERIX B 20 μ g (schemat 0, 6 miesiące)	11,3%	26,4%	96,7%	87,1%	83,7%	84,4%	79,5%

*W 7. miesiącu stężenia przeciwciał anti-HBs ≥ 100 j.m./ml uzyskało 88,8% i 97,3% pacjentów w wieku od 11. roku życia do 15. roku życia włącznie zaszczepionych odpowiednio szczepionką ENGERIX B 20 μ g (według schematu 0, 6 miesiące) i ENGERIX B 10 μ g (według schematu 0, 1, 6 miesiące). Średnie geometryczne stężenia przeciwciał (Geometric Mean Titres) wynosiły odpowiednio 2 739 j.m./l i 7 238 j.m./l.

Powyższe dane wykazują, że szczepienie podstawowe szczepionką ENGERIX B indukuje przeciwciała anti-HBs, które utrzymują się przez co najmniej 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 anti-HBs było <10 j.m./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 anamnesticzną oraz seroprotekcję (tj. stężenia przeciwciał anti-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 anti-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.

- Pacjenci z niewydolnością nerek, w tym hemodializowani:

W poniższej tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniu klinicznym, w którym szczepionka ENGERIX B 20 μ g była podawana według schematu 0, 1, 2 i 6 miesięcy:

Wiek (lata)	Schemat szczepienia	Wskaźnik seroprotekcji
Od 16. roku życia	0, 1, 2, 6 miesięcy (2 x 20 μ g)	w 3. miesiącu: 55,4% w 7. miesiącu: 87,1%

- Pacjenci z cukrzycą typu II:

W tabeli podano wskaźniki seroprotekcji (tj. odsetek pacjentów ze stężeniem przeciwciał anti-HBs ≥ 10 j.m./l) uzyskane w badaniu klinicznym, w którym szczepionka ENGERIX B 20 μ g była stosowana według podanego poniżej schematu:

Wiek (lata)	Schemat	Wskaźnik seroprotekcji w 7. miesiącu
20-39	0, 1, 6 miesięcy (20 μ g)	88,5%
40-49		81,2%
50-59		83,2%
≥ 60		58,2%

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 przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dane dotyczące stabilności wskazują, że szczepionka ENGERIX B zachowuje stabilność podczas przechowywania przez 3 dni w temperaturze do 37°C lub przez 7 dni w temperaturze do 25°C. Te informacje, przeznaczone dla fachowego personelu medycznego, mogą posłużyć jako wskazówka wyłącznie w sytuacji chwilowego przekroczenia temperatury przechowywania szczepionki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 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 cząstek i (lub) zmian w wyglądzie. W przypadku stwierdzenia którejkolwiek z tych nieprawidłowości, nie należy podawać szczepionki.

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/0565

**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**

13.01.2022