

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUKTENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fendrix suspensie voor injectie  
Hepatitis-B(rDNA)-vaccin (geadjuveerd, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosering (0,5 ml) bevat:

Viraal oppervlakteantigeen van hepatitis B<sup>1,2,3</sup> 20-microgram

<sup>1</sup>geadjuveerd met AS04C bestaande uit:  
- 3-*O*-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL)<sup>2</sup> 50-microgram

<sup>2</sup>geadsorbeerd op aluminiumfosfaat (0,5-milligram Al<sup>3+</sup> in totaal)

<sup>3</sup>geproduceerd in gistcellen (*Saccharomyces cerevisiae*) met recombinant-DNA-technologie

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Troebele witte suspensie. Bij bewaring kan een fijne witte neerslag ontstaan met een heldere, kleurloze vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fendrix is bij adolescenten en volwassenen vanaf 15 jaar oud geïndiceerd voor de actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis-B-virus (HBV) veroorzaakt door alle bekende subtypes bij patiënten met onvoldoende werking van de nieren (inclusief de pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Primair immunisatieschema

Een vaccinatieschema bestaande uit vier doses toegediend op 1 maand, 2 maanden en 6 maanden na de datum van de eerste dosering wordt aanbevolen.

Wanneer men eenmaal is gestart, moet het primaire vaccinatieschema op 0, 1, 2 en 6 maanden volledig afgerond worden met Fendrix, en niet met een ander commercieel verkrijgbaar HBV-vaccin.

### Boosterdosis:

Aangezien pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten in het bijzonder blootgesteld worden aan HBV en een verhoogd risico hebben om chronisch geïnfecteerd te raken, dienen voorzorgsmaatregelen te worden overwogen, bijv. door een boosterdosis om zeker te stellen dat het beschermende niveau van antilichamen wordt bereikt zoals gedefinieerd in nationale aanbevelingen en richtlijnen.

Fendrix kan gebruikt worden als boosterdosis na een primair vaccinatieprogramma met oftewel Fendrix of met ieder ander commercieel recombinant-hepatitis-B-vaccin.

### Speciaal doseringsschema bij bekende of veronderstelde blootstelling aan HBV:

Gegevens over het gelijktijdig toedienen van Fendrix met specifieke hepatitis-B-immunoglobuline (HBIG) zijn niet beschikbaar. Echter, wanneer blootstelling aan HBV recent heeft plaatsgevonden (bijv. een prik met een besmette naald) en waar gelijktijdige toediening van Fendrix met een standaarddosering HBIG noodzakelijk is, dienen deze op andere injectieplaatsen te worden toegediend.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Fendrix bij kinderen jonger dan 15 jaar zijn niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

Fendrix dient intramusculair in de regio deltoidea te worden geïnjecteerd.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gebleken overgevoeligheid na eerdere toediening van andere hepatitis-B-vaccins.

Patiënten die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, vormt geen contra-indicatie voor immunisatie.

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

Adequate medische behandeling dient te allen tijde direct beschikbaar te zijn in het geval dat zeldzame anafylactische reacties na toediening van het vaccin optreden.

Door de lange incubatietijd van hepatitis B is het mogelijk dat patiënten reeds geïnfecteerd raken ten tijde van de immunisatie. Het is mogelijk dat het vaccin in dergelijke gevallen een hepatitis-B-infectie niet voorkomt.

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

Zoals bij elk vaccin kan het zijn dat een beschermende immunrespons niet gehaald wordt bij alle gevaccineerden.

Een aantal factoren kan de immuunrespons op het hepatitis-B-vaccin verminderen. Hieronder zijn inbegrepen een hoge leeftijd, mannelijk geslacht, obesitas, roken, toedieningsweg en bepaalde chronische onderliggende ziektes. Bij patiënten die mogelijk het risico lopen niet volledig seroprotectie te bereiken na toediening van een volledige kuur met Fendrix, moeten de serologische testresultaten goed beschouwd worden. Aanvullende doseringen kunnen mogelijk nodig zijn bij die patiënten die niet reageren of een suboptimale respons geven op de vaccinatiekuur.

Aangezien intramusculaire injectie in de bilspier kan leiden tot een suboptimale respons op het vaccin, dient deze wijze van toediening niet gevolgd te worden.

Fendrix dient in geen geval intraveneus of intradermaal te worden toegediend.

Patiënten met een chronische leverziekte of infectie met HIV of dragers van hepatitis C dienen niet van vaccinatie tegen hepatitis B te worden uitgesloten. Het vaccin kan worden aanbevolen omdat infectie met het HBV ernstig kan zijn bij deze patiënten: hepatitis-B-vaccinatie dient zodoende van geval-tot-geval te worden overwogen door de arts.

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

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Fendrix met andere vaccins of met specifiek hepatitis-B-immunoglobuline. Indien gelijktijdige toediening met specifieke hepatitis-B-immunoglobuline en Fendrix noodzakelijk is, dienen deze op verschillende plaatsen te worden geïnjecteerd. Omdat geen gegevens beschikbaar zijn over het gelijktijdig toedienen van dit specifieke vaccin met andere vaccins, dient een interval van twee tot drie weken aangehouden te worden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Fendrix tijdens de zwangerschap. Dierstudies laten geen indirecte of directe schadelijke effecten zien met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling. Vaccinatie tijdens de zwangerschap zou enkel mogen worden uitgevoerd indien de veiligheids/effectiviteitsbalans op individueel niveau opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Adequate humane gegevens over het gebruik tijdens de lactatie zijn niet beschikbaar. In reproductie-/toxiciteitsstudies bij dieren, die postnatale opvolging tot aan de speenleeftijd (zie rubriek 5.3) inclueerde, werden geen effecten op de ontwikkeling van de pups gezien. Vaccinatie dient alleen uitgevoerd te worden indien de veiligheids-/effectiviteitsbalans op individueel niveau opweegt tegen de mogelijke risico's voor het kind.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid beschikbaar.

### **4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

Fendrix heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te besturen.

Sommige van de bijwerkingen vermeld onder rubriek 4.8 kunnen betrekking hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

- Klinische studies

In klinische studies werden 2.476 doseringen Fendrix toegediend aan 82 pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten en aan 713 gezonde vrijwilligers  $\geq 15$  jaar om het bijwerkingenprofiel van het vaccin te documenteren.

#### *Pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten*

Het bijwerkingenprofiel van Fendrix bij de in totaal 82 pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten was over het algemeen vergelijkbaar met dat van gezonde vrijwilligers.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens een klinische studie na het primaire vaccinatieschema met Fendrix en die worden beschouwd als ten minste te zijn gerelateerd aan de vaccinatie, zijn ingedeeld volgens frequentie.

Frequenties zijn als volgt gerapporteerd:

Zeer vaak: ( $\geq 1/10$ )

Vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms: ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden: ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden: ( $< 1/10.000$ )

#### Aandoeningen van het zenuwstelsel

*Zeer vaak:* hoofdpijn

#### Aandoeningen aan het maag-darmstelsel

*Vaak:* maag-darmverschijnselen

#### Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:

*Zeer vaak:* vermoeidheid, pijn

*Vaak:* koorts, zwelling op de plaats van injectie, roodheid

Symptomen die ten minste mogelijk verbonden waren aan vaccinatie werden zelden gemeld en bestonden uit stijfheid, andere reacties ter hoogte van de injectieplaats en maculopapuleuze uitslag.

### *Gezonde vrijwilligers*

Het bijwerkingenprofiel van Fendrix bij gezonde vrijwilligers was over het algemeen vergelijkbaar met dat van pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten.

In een grote dubbelblinde gerandomiseerde vergelijkende studie werd aan gezonde vrijwilligers ofwel een drie-doses primaire vaccinatietraject met Fendrix toegediend (N = 713) ofwel een commercieel beschikbaar hepatitis-B-vaccin (N = 238) op 0, 1 en 2 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen waren lokale reacties op de toedieningsplaats. Vaccinatie met Fendrix induceerde meer voorbijgaande lokale symptomen in vergelijking met het comparatorvaccin. Pijn ter hoogte van de toedieningsplaats werd het meest frequent gemeld. Toch werden algemene symptomen met gelijke frequentie geobserveerd in beide groepen.

Bijwerkingen die werden gemeld tijdens een klinische studie ten gevolge van primaire vaccinatie met Fendrix en die ten minste mogelijk verbonden zijn aan de vaccinatie, zijn ingedeeld volgens frequentie.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* hoofdpijn

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

*Zelden:* vertigo

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

*Vaak:* maagdarmsverschijnselen

#### Aandoeningen van het skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

*Zelden:* tendinitis, rugpijn

#### Infecties en parasitaire aandoeningen:

*Zelden:* virale infecties

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

*Zeer vaak:* zwelling van injectieplaats, vermoeidheid, pijn, roodheid

*Vaak:* koorts

*Soms:* andere injectieplaatsreacties

*Zelden:* rigors, opvliegingen, dorst, asthenie

#### Immuunsysteemaandoeningen:

*Zelden:* allergie

#### Psychische stoornissen

*Zelden:* nervositeit

Er werd geen stijging in incidentie of ernst van deze bijwerkingen waargenomen bij het toedienen van de achtereenvolgende doses binnen het primaire vaccinatieschema.

Er is geen toename geobserveerd in de reactogeniciteit na toediening van een boostervaccinatie in vergelijking met een primaire vaccinatie.

- Ervaring met hepatitis-B-vaccin

Voortkomend uit wijdverbreid gebruik van hepatitis-B-vaccins zijn in incidentele gevallen syncope, paralyse, neuropathie, neuritis (inclusief Guillain-Barré syndroom, optische neuritis en multiple sclerose), encefalitis, encefalopathie, meningitis en convulsies gemeld. Een causaal verband met het vaccin is niet vastgesteld.

Anafylaxe, allergische reacties waaronder anafylactische reacties en symptomen die lijken op serumziekte, zijn in zeer zeldzame gevallen eveneens gemeld bij hepatitis-B-vaccins.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen geval van overdosering gemeld.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Vaccins, hepatitis vaccin, ATC code J07BC01.

Fendrix induceert de ontwikkeling van specifieke humorale antilichamen tegen HBsAg (anti-HBs-antilichamen). Een anti-HBs antilichaamtiter  $\geq 10$  mIU/ml betekent dat men tegen HBV-infectie beschermd is.

Het mag verwacht worden dat hepatitis-D-preventie door immunisatie met Fendrix ontstaat aangezien hepatitis D (veroorzaakt door het delta-agent) niet voorkomt bij afwezigheid van een hepatitis-B-infectie.

#### *Immunologische gegevens*

##### Bij pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten:

In een vergelijkende klinische studie bij 165 pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten (van 15 jaar en ouder) werden er 1 maand na de derde dosis (d.w.z. na maand 3) bij 74,4 % van de mensen (N=82) die Fendrix ontvingen, serumprotectieve antilichaamspiegels gevonden (anti-HBs titer  $\geq 10$  mIU/ml) in vergelijking met 52,4 % van de patiënten (N=83) in de controlegroep die de dubbele dosering ontvingen van een commercieel beschikbaar hepatitis-B-vaccin voor deze populatie.

In maand 3 waren de Geometric Mean Titres (GMT) respectievelijk 223,0 mIU/ml en 50,1 mIU/ml in de Fendrix-groep en de controlegroep waarbij respectievelijk 41,0 % en 15,9 % van de personen anti-HBs antilichaamtiteren hadden  $\geq 100$  mIU/ml.

Na het voltooien van het primaire vaccinatieschema van vier doseringen (d.w.z. in maand 7) bleken 90,9 % van de mensen die Fendrix ontvingen seroprotectief te zijn ( $\geq 10$  mIU/ml) tegen hepatitis B in vergelijking met 84,4 % in een controlegroep die een commercieel beschikbaar hepatitis-B-vaccin ontving.

In maand 7 waren GMT's 3.559,2 mIU/ml in de Fendrix-groep en 933,0 mIU/ml in de controlegroep die een commercieel beschikbaar hepatitis-B-vaccin ontving. Respectievelijk 83,1 % en 67,5 % van de personen hadden anti-HBs antilichaamtiteren  $\geq 100$  mIU/ml.

## *Aanhouden van antilichamen*

### Bij pre-hemodialyse en hemodialyse

Bij pre-hemodialyse- en hemodialysepatiënten is aangetoond dat de anti-HBs-antilichamen aanhouden voor ten minste 36 maanden na de primaire kuur van 0, 1, 2, 6 maanden met Fendrix. In maand 36 bleek 80,4 % van deze patiënten een seroprotectieve antilichaam titer te bezitten (anti-HBs- titer  $\geq$  10 mIU/ml) in vergelijking met 51,3 % van de patiënten die een commercieel beschikbaar hepatitis-B-vaccin ontvingen.

In maand 36, waren GMT's respectievelijk 154,2 mIU/ml en 111,9 mIU/ml in de Fendrix- en controlegroep waarbij respectievelijk 58,7 % en 38,5 % van de personen een anti-HBs-antilichaamtiter hadden  $\geq$ 100 mIU/ml.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Farmacokinetische eigenschappen van Fendrix of alleen MPL zijn niet bestudeerd bij mensen.

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

Niet-klinische gegevens tonen geen specifieke risico's aan voor de mens gebaseerd op conventionele dierstudies bestaande uit acute en herhaalde doseringstoxiciteit, cardiovasculaire en respiratoire veiligheidsfarmacologie en reproductietoxiciteit inclusief zwangerschap en peri- en postnatale ontwikkeling van de pups totdat ze gespeend werden (zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injectie

Voor adjuvantia, zie rubriek 2

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Door de afwezigheid van studies omtrent verenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgen bij opslag**

Bewaren in een koelkast (2°C -8°C).

Niet invriezen.

In de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.



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

0,5 ml suspensie in voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstopper (butylrubber) met of zonder separate injectienaald in de verpakkingsgrootte van 1, of zonder injectienaald in de verpakkingsgrootte van 10.

Niet alle verpakkingsgrootten worden mogelijk in de handel gebracht.

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

Bij bewaring kan een fijne, witte neerslag met een heldere, kleurloze supernatant gezien worden.

Voor toediening dient het vaccin goed te worden geschud voor het verkrijgen van een enigszins troebele, witte suspensie.

Het vaccin dient visueel te worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of verandering in het fysieke uiterlijk voor en na het schudden. Het vaccin mag niet gebruikt worden indien er verandering is opgetreden in het uiterlijk van het vaccin.

Ieder ongeopend product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd volgens de lokale richtlijnen.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart  
België

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

EU/1/04/0299/001  
EU/1/04/0299/002  
EU/1/04/0299/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 februari 2005  
Datum van de laatste vernieuwing: 10 december 2009

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>