

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS ENGERIX™-B

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ENGERIX™-B, vaccinul antihepatitic B, este o suspensie injectabilă sterilă ce conține antigenul viral major de suprafață al virusului hepatitei B, produs prin tehnologia ADN recombinant, antigen purificat și adsorbit pe hidroxid de aluminiu.

Antigenul este produs prin cultivarea celulelor de drojdie-de-bere (*Saccharomyces cerevisiae*) prelucrate genetic și care conțin gena ce codifică antigenul major de suprafață (AgHBs) al virusului hepatitei B (VHB). Acest AgHBs, exprimat în celule de drojdie-de-bere, este purificat în mai multe etape fizico-chimice.

AgHBs se assemblează spontan, fără tratament chimic, în particule sferice cu diametrul mediu de 20 nm, conținând polipeptide neglicozilate de AgHBs și o matrice lipidică alcătuită mai ales din fosfolipide. Numeroasele teste efectuate au demonstrat că aceste particule manifestă proprietățile caracteristice AgHBs natural. Vaccinul este înalt purificat și întrunește în totalitate cerințele OMS pentru vaccinurile antihepatitice B recombinante. În procesul de fabricare al acestui vaccin nu este implicată nici o substanță de origine umană.

O doză de vaccin de **20 µg (în 1 ml suspensie) conține 20 µg AgHBs.**

O doză de vaccin de **10 µg (în 0,5 ml suspensie) conține 10 µg AgHBs.**

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ENGERIX™-B este indicat pentru imunizarea activă a subiecților de toate vârstele considerați ca fiind la risc de expunere la VHB. Este de așteptat ca hepatita D să fie de asemenea prevenită prin imunizarea cu **ENGERIX™-B**, având în vedere că hepatita D - determinată de virusul hepatitic delta - nu apare în absența infecției cu VHB. Imunizarea față de hepatita B este de lungă durată și reduce atât incidența acestei boli cât și complicațiile cronice cum ar fi hepatita cronică B activă și ciroza hepatică determinată de hepatita B. În zonele cu prevalență redusă a hepatitei B, imunizarea este recomandată în special la indivizii care aparțin grupelor cu risc crescut de infecție (vezi mai jos), deși imunizarea universală a tuturor sugarilor și adolescenților poate contribui la controlul epidemiologic al hepatitei B la nivelul populației generale. În zonele cu prevalență mare sau medie a hepatitei B, în care majoritatea populației este expusă unui risc crescut de contaminare cu HBV, strategia optimă este imunizarea universală a nou-născuților, sugarilor, copiilor și adolescenților, ca și a adulților aparținând grupelor cu risc crescut de infecție cu VHB. OMS, Comitetul American de Avizare a Imunizărilor (ACIP) și Academia Americană de Pediatrie au afirmat că vaccinarea nou-născuților și/sau a adolescenților este strategia optimă de control a hepatitei B, în toate țările.

Grupe de risc pentru infecția cu VHB:

- Personalul medical
- Pacienții cărora li se administrează frecvent preparate de sânge
- Copiii născuți din mame purtătoare de VHB
- Persoanele instituționalizate și personalul medical/paramedical
- Persoanele cu risc crescut datorită comportamentului sexual
- Utilizatorii de droguri injectabile
- Călătorii în zonele cu prevalență înaltă pentru VHB
- Nou-născuți de mame purtătoare de VHB

- Persoanele care provin din zone cu prevalență înaltă pentru VHB
 - Pacienții cu anemie drepanocitară
 - Pacienții candidați la un transplant de organ
 - Contactii oricărei persoane din grupele menționate mai sus și ai pacienților cu infecție VHB acută sau cronică
 - Subiecții cu hepatopatii cronice diagnosticate sau cu risc de apariție a unei boli hepatice cronice (de exemplu, purtători de virus hepatitic C, alcoolici)
- Alții: personalul serviciului de poliție, pompierii, militarii și orice altă persoană care prin activitatea sa ori prin modul său de viață este expusă la infecția cu VHB

4.2 Doze și mod de administrare

Posologie

Doza de 20 µg: O doză de 20 µg (în 1 ml suspensie) este destinată administrării la subiecții cu vârsta de peste 16 ani.

Doza de 10 µg: O doză de 10 µg (în 0,5 ml suspensie) este destinată administrării la nou-născuți, sugari și copii cu vârsta de până la 15 ani, inclusiv. Totuși, doza de vaccin de 20 µg poate fi administrată și la copiii cu vârsta între 11 și 15 ani inclusiv, schema de vaccinare fiind constituită din 2 doze în situațiile când riscul infectării cu VHB în timpul vaccinării este redus și când este asigurată complianța cu cursul complet de vaccinare.

Schema de imunizare primară

- Toți subiecții

Schema de imunizare la 0, 1 și 6 luni determină o protecție optimă la luna a 7 și produce un titru înalt de anticorpi. O schemă de imunizare accelerată la 0, 1 și 2 luni va conferi protecție mai rapidă și se asociază cu o complianță mai bună a pacienților. La 12 luni se administrează o doză de rapel, deoarece titrul de anticorpi după a 3 doză este mai mic decât cel obținut după schema de imunizare la 0, 1, 6 luni. La sugari, această schemă permite administrarea concomitentă cu alte vaccinuri specifice și poate fi ajustată în funcție de calendarul național de imunizări.

- Subiecți cu vârsta peste 16 ani

În cazuri excepționale în care este necesară inducerea mai rapidă a protecției imunologice, de exemplu persoane care călătoresc în zone cu prevalență înaltă a hepatitei B și care încep o schemă de vaccinare antihepatitică B cu o lună înaintea plecării, se poate adopta schema de administrare a vaccinului la 0, 7 zile și 21 de zile. În cazul acestei scheme, se recomandă efectuarea unei doze de rapel la 12 luni de la prima doză.

- Subiecții cu vârsta între 11 ani și 15 ani, inclusiv

Doza de 20 µg poate fi administrată subiecților cu vârsta între 11 și 15 ani, inclusiv, conform schemei de vaccinare la 0 și 6 luni. Deși, în acest caz protecția față de infecția cu VHB poate fi obținută doar după administrarea celei de a 2 doze. Prin urmare, această schemă de vaccinare poate fi utilizată doar când riscul infectării cu VHB în timpul vaccinării este redus și când este asigurată complianța cu cursul complet de vaccinare. Dacă ambele condiții nu pot fi asigurate (pacienți hemodializați, călătorii în zonele cu prevalență înaltă pentru VHB, contactii subiecților infectați cu VHB) va fi utilizată schema de vaccinare accelerată sau cu 3 doze de 10 µg vaccin.

- Pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții supuși dializei cu vârsta de peste 16 ani.

Schema de imunizare primară constă din patru doze a câte 40 µg (2 x 20 µg), dintre care prima administrată la o dată aleasă, apoi celelalte administrate la 1 lună, la 2 luni și la 6 luni de la data administrării primei doze. Schema de vaccinare trebuie adaptată pentru a ne asigura că titrul de anticorpi anti-HBs este egal sau mai mare decât nivelul protector acceptat de 10 UI/l.

- Pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții hemodializați cu vârsta până la 15 ani, inclusiv și nou-născuții

Pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții hemodializați prezintă un răspuns imun redus față de vaccinul antihepatitic B. În acest caz poate fi utilizată schema de imunizare cu **ENGERIX™-B** fie la 0, 1, 2 și 12 luni sau la 0, 1, 6 luni. În baza experienței la adulți vaccinarea cu doze înalte de antigen poate mări răspunsul imunologic. Vor fi luate în considerație testele

serologice după vaccinare. Dozele de rapel pot fi necesare pentru a asigura nivelul protector de anticorpi anti-HBs ≥ 10 UI/l.

- *Expunere cunoscută sau presupusă la VHB*

Dacă s-a produs o expunere recentă la VHB (de exemplu: înțepături cu ace contaminate), prima doză de **ENGERIXTM-B** poate fi administrată simultan cu IgHB, însă la nivelul unei alte zone anatomice de elecție. În acest caz se recomandă schema de vaccinare la 0, 1, 2 – 12 luni.

- *Nou-născuți de mame purtătoare de VHB*

Imunizarea primară cu **ENGERIXTM-B** (10 μ g) a acestor nou-născuți se va efectua la naștere, utilizând fie schema rapidă 0, 1 și 2 luni fie schema 0, 1 și 6 luni; totuși, prima schemă asigură un răspuns imunologic mai rapid. Dacă este necesar, **ENGERIXTM-B** se va administra concomitent cu imunoglobulina antihepatitică B (IgHB) în zone de injectare separate, pentru o protecție mai efektivă.

Aceste scheme de imunizare pot fi ajustate în funcție de calendarul național de imunizări și permit administrarea concomitentă cu alte vaccinuri specifice.

Doza de rapel:

Nevoia de a administra o doză de rapel la indivizii imunocompetenți cărora li s-a aplicat o schemă completă de vaccinare primară nu este încă pe deplin stabilită, deși unele programe de imunizare includ recomandări pentru efectuarea dozelor de rapel care trebuie respectate. Pentru anumite categorii de subiecți expuși la VHB (de exemplu, hemodializați sau alte categorii de pacienți cu deficit imunologic) se recomandă efectuarea unor doze de rapel pentru a asigura un titru protector de anticorpi de ≥ 10 UI/l. Datele referitoare la doza de rapel sunt disponibile. Doza de rapel este la fel de bine tolerată ca și dozele administrate în schema de vaccinare primară.

Mod de administrare

ENGERIXTM-B va fi administrat intramuscular în regiunea deltoidiană la adulți și copii și în porțiunea antero-laterală a coapsei la nou-născuți, sugari și copii mici.

În mod excepțional, vaccinul poate fi administrat subcutanat la pacienții cu trombocitopenie sau sindroame hemoragipare.

ENGERIXTM-B nu se va administra intrafesier sau intradermic, deoarece poate favoriza un răspuns imunologic redus.

4.3. Contraindicații

ENGERIXTM-B nu se administrează subiecților cu hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre componentele vaccinului sau celor care au prezentat fenomene de hipersensibilitate după o administrare anterioară de **ENGERIXTM-B**.

Infecția cu HIV nu este considerată ca fiind o contraindicație pentru vaccinarea antihepatită B.

4.4 Atenționări și precauții speciale

Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea de **ENGERIXTM-B** va fi amânată la subiecții cu stări febrile acute severe. Totuși, prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

Din cauza perioadei lungi de incubare a hepatitei B, este posibilă existența unei infecții nemanifeste în momentul vaccinării. În această situație, vaccinul nu poate preveni hepatita B.

Vaccinul nu previne hepatita determinată de un alt virus hepatitic, precum cel al hepatitei A, C sau E.

Răspunsul imunologic la vaccinurile antihepatitice B este corelat cu numeroși factori, cum sunt vârsta înaintată, sexul masculin, obezitatea, fumatul și calea de administrare. La subiecții care ar putea dezvolta un răspuns imunologic mai slab la vaccinul antihepatitic B (de exemplu, cei cu vârsta > 40 de ani, etc.), pot fi necesare doze suplimentare de vaccin. La pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții hemodializați, cei infectați cu HIV și persoanele cu deficit imunologic, este posibil ca după vaccinarea primară să nu se obțină un titru adecvat de anticorpi anti-HBs, astfel încât la acești pacienți este necesară administrarea unor doze suplimentare de vaccin.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, se impune o supraveghere medicală adecvată, având la îndemână toate mijloacele necesare, în eventualitatea apariției unei reacții anafilactice consecutive administrării vaccinului – eventualitate de altfel rară.

ENGERIX™-B nu se administrează intrafesier sau intradermic datorită faptului că răspunsul imunologic ar fi mai slab.

Administrarea intravasculară a **ENGERIX™-B** este interzisă cu desăvârșire.

Ca și în cazul altor vaccinuri, un răspuns imunologic protector nu poate să fie evident la toți vaccinații.

Trebuie luate în considerare riscul potențial de apnee și necesitatea monitorizării respiratorii timp de 48 – 72 ore atunci când se administrează seriile primare de imunizare la nou-născuți foarte prematuri (născuți la ≤ 28 săptămâni de gestație) și în special în cazul celor cu un istoric de imaturitate respiratorie. Deoarece beneficiul vaccinării este important în cadrul acestui grup de sugari, vaccinarea nu trebuie oprită sau amânată.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Administrarea simultană de **ENGERIX™-B** cu o doză standard de IgHB nu generează un titru diminuat de anticorpi anti-HBs, dacă administrarea se efectuează la nivelul unor zone anatomiche de elecție diferite.

ENGERIX™-B poate fi administrat concomitent cu vaccinurile DTP, DT și/sau polio vaccinuri, dacă această acțiune se încadrează în schema de imunizare recomandată de autoritățile naționale pentru sănătate.

De asemenea, **ENGERIX™-B** poate fi administrat simultan cu vaccinurile antirujeolic-urlian-rubeolic, *Haemophilus influenzae* tip B, antihepatitic A și BCG.

Vaccinurile injectabile administrate concomitent vor fi inoculate la nivelul unor zone anatomiche de elecție diferite.

Substituirea vaccinurilor antihepatită B.

ENGERIX™-B poate fi folosit pentru completarea schemei de imunizare primară începută cu un vaccin plasmatic sau cu alte vaccinuri antihepatitice B produse prin inginerie genetică sau ca doză de rapel la subiecții cărora li s-a aplicat o schemă de imunizare primară cu vaccinuri antihepatitice B plasmatice sau obținute prin inginerie genetică.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date suficiente privind administrarea în cursul sarcinii la om și nici studii adecvate pe animale de laborator privind funcția de reproducere.

Totuși, ca și în cazul tuturor vaccinurilor virale inactivate, se presupune că **ENGERIX™-B** nu afectează dezvoltarea fetală. **ENGERIX™-B** se administrează în cursul sarcinii doar în cazul în care este absolut necesar și există un raport avantajos între beneficiul scontat și posibilul risc fetal.

Alăptarea

Nu există date suficiente privind administrarea în cursul alăptării la om, nici date adecvate în această privință la animale de laborator.

Nu a fost stabilită nici o contraindicație în acest sens.

4.7. Capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Este improbabil ca vaccinul să influențeze aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice:

Datele prezentate mai jos au fost raportate în urma administrării vaccinului la peste 5300 subiecți.

Frecvențele se clasifică conform următoarelor categorii:

Cele mai frecvente (> 1/10)

Frecvente (> 1/100 și < 1/10)

Ocazionale (> 1/1000 și < 1/100)

Rare (> 1/10000 și < 1/1000)

Foarte rare: (< 1/10000), inclusiv rapoarte unice.

Dereglări hematologice:

Rare: limfadenopatie.

Deregări de metabolism și nutriție

Frecvente: inapetență.

Deregări psihice

Foarte frecvente: iritabilitate.

Deregări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee (foarte frecvente în cazul formei de 10 µg).

Ocazionale: vertij.

Rare: parestezie.

Deregări ale sistemului gastrointestinal:

Frecvente: greață, vomă, diaree, dureri abdominale.

Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat

Rare: erupții cutanate, prurit, urticarie.

Afecțiuni ale sistemului muscular și osteoarticular:

Ocazionale: mialgie.

Rare: artralgie.

Deregări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: durere și eritem la locul injectării, oboseală.

Frecvente: tumefiere la locul injectării, frisoane, indurație, febră ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$).

Ocazionale: simptome pseudogripale.

În studiile clinice comparative la subiecții cu vârsta între 11 ani și 15 ani, inclusiv incidența simptomelor locale și generale raportate după imunizarea conform schemei de imunizare cu 2 doze de **ENGERIXTM-B** 20 µg a fost total similară celor raportate după imunizarea conform schemei standard de imunizare cu 3 doze **ENGERIXTM-B** 10 µg.

Supraveghere postmarketing

Infecții și infestări:

Meningite.

Deregări hematologice:

Trombocitopenie.

Deregări ale sistemului imun:

Anafilaxie, reacții alergice, inclusiv reacții anafilactoide mimând boala serului.

Deregări ale sistemului nervos:

Paralizie, convulsii, hipoestezie, encefalită, encefalopatie, neuropatie, neurită.

Deregări vasculare:

Hipotensiune, vasculită.

Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat:

Angioedem, eritem polimorf, lichen plan.

Afecțiuni ale sistemului muscular și osteoarticular:

Artrită, slăbiciune musculară.

4.9 Supradozaj

În perioada de supraveghere postmarketing au fost raportate cazuri de supradozaj. Reacțiile adverse raportate în urma supradozării sunt aceleași cu cele raportate la administrarea obișnuită a vaccinului

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

ENGERIXTM-B induce apariția de anticorpi umorali specifici față de antigenele de hepatită B, AgHBs (anticorpi anti-HBs). Un titru de anticorpi anti-HBs de peste 10UI/l se corelează cu protecția împotriva infecției cu VHB.

Eficacitatea protecției:

La grupele cu risc:

În studiile efectuate pe teren s-a demonstrat o eficacitate protectoare între 95% și 100% la nou-născuți, copiii și adulții cu risc.

S-a demonstrat o eficacitate protectoare de 95% la nou-născuții proveniți de la mamele HBe- pozitive și vaccinați conform schemelor 0, 1 și 2 luni sau 0, 1 și 6 luni, fără administrarea concomitentă a IgHB la naștere. Totuși, administrarea simultană de IgHB și vaccin antihepatitic B la naștere crește eficacitatea protecției împotriva hepatitei B la 98%.

La subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală:

Tabelul de mai jos sumează nivelurile seroprotectoare (ex. procentajul pacienților cu titrul de anticorpi anti-HBs \geq 10UI/l).

Categoria populației	Schema de administrare	Nivelul seroprotecției
Subiecți sănătoși	0, 1, 6 luni 0, 1, 2 – 12 luni	La luna 7: \geq 96% La luna 1: 15% La luna 3: 89% La luna 13: 95,8%
Subiecți sănătoși cu vârsta peste 16 ani	0, 7, 21 zile – 12 luni	La ziua 28: 65,2% La luna 2: 76% La luna 13: 98,6%
Pacienți cu insuficiență renală inclusiv cei hemodializați cu vârsta peste 16 ani	0, 1, 2, 6 luni (2 x 20 μ g)	La luna 3: 55,4% La luna 7: 87,1%

Tabelul comparativ al ratelor seroconversiei (SP) obținute cu cele 2 scheme de imunizare și doze diferite la subiecții cu vârsta între 11 și 15 ani, inclusiv:

Tipul vaccinului	SP (%) – luna 2	SP (%) – luna 6	SP (%) – luna 7
ENGERIXTM-B 10 μ g (schema de 0, 1, 6 luni)	55,8	87,6	98,2
ENGERIXTM-B 20 μ g (schema de 0, 6 luni)	11,3	26,4	96,7

Reducerea incidenței carcinomului hepatocelular la copii:

În Taiwan, la copiii cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani s-a observat o reducere semnificativă a incidenței carcinomului hepatocelular ca urmare a campaniei naționale de vaccinare împotriva hepatitei B. S-a constatat o reducere semnificativă a prevalenței Ag HBs, persistența acestuia fiind o condiție esențială pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice pentru vaccinuri nu este necesară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Testele de siguranță respective au fost efectuate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Hidroxid de aluminiu, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dihidrat, dihidrogenfosfat de sodiu, apă pentru injecții.

Polisorbat 20 este prezenta ca solvent rezidual din procesul de fabricație.

Prezentarea multidoză conține ca conservant 2-fenoxietanol.

6.2 Incompatibilități

ENGERIXTM-B nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

6.3 Perioada de valabilitate

Termenul de expirare va fi indicat pe etichetă sau pe ambalaj.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele noi și cele parțial folosite vor fi depozitate la temperaturi între +2°C și +8°C.

Flaconul utilizat parțial se va utiliza în aceeași zi.

A NU SE CONGELA; vaccinul care a fost congelat se va arunca!

Date suplimentare despre stabilitate

Datele experimentale indică următoarele informații despre stabilitatea vaccinului dar nu sunt recomandări pentru depozitare (vezi secțiunea Precauții speciale pentru păstrare).

Vaccinul a fost depozitat în frigider la temperaturi cuprinse între +2°C și +8°C timp de 48 luni fără pierderea semnificativă a activității. **ENGERIX™-B** păstrat la 37°C timp de o lună și la 45°C timp de o săptămână nu și-a pierdut imunogenitatea la om.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ENGERIX™-B este ambalat în flacoane de sticlă sau în seringi preumplute.

Flacoanele și seringile preumplute sunt realizate din sticlă neutră tip I, conform Cerințelor Farmacopeei Europene.

În cursul depozitării, conținutul poate prezenta un depozit alb fin, cu un supernatant limpede, incolor. Prin agitare, vaccinul devine ușor opac.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manevrarea cu el.

Înainte de administrare, vaccinul trebuie examinat vizual pentru a decela orice particulă străină sau/și modificare a culorii. De asemenea, flaconul va fi bine agitat pentru a obține o suspensie ușor opacă, albă. În cazul depistării oricărui alt aspect înafara celui descris, vaccinul se aruncă.

Dacă se utilizează vaccinul condiționat în flacoane multidoză, fiecare doză trebuie extrasă cu o seringă și ac sterile. Ca și în cazul altor vaccinuri, doza va fi extrasă în condiții de strictă asepsie și vor fi luate precauții pentru a evita orice contaminare.

Dacă se folosește vaccinul condiționat în flacoane, se utilizează ace diferite pentru perforarea dopului de cauciuc al acestuia și respectiv pentru injectarea vaccinului.

Pentru informații suplimentare vă rugăm să vă adresați producătorului.

ENGERIX™-B este marcă comercială.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

89, Rue de l'Institut

1330- Rixensart, Belgia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

12336/12334 - **ENGERIX™-B** 10 μg

12337/12335 - **ENGERIX™-B** 20 μg

9. DATA PRIMEI ÎNREGISTRĂRI SAU REÎNREGISTRĂRI

10 decembrie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2009.