

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fendrix sospensione iniettabile  
Vaccino antiepatite B (rDNA) (adiuvato, adsorbito).

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Antigene di superficie dell'epatite B <sup>1, 2, 3</sup>	20 microgrammi
--	----------------

<sup>1</sup> adiuvato da AS04C che contiene - 3- <i>O</i> -desacil-4'- monofosforil lipide A (MPL)	50 microgrammi
---	----------------

<sup>2</sup>adsorbito su alluminio fosfato (0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup> in totale)

<sup>3</sup>prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca lattiginosa. Dopo la conservazione si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante limpido e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fendrix è indicato in adolescenti e adulti a partire dai 15 anni di età per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causato da tutti i sottotipi conosciuti in pazienti, affetti da insufficienza renale (inclusi i pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Vaccinazione primaria:**

La vaccinazione primaria consiste di 4 dosi separate da 0.5 ml, somministrate secondo il seguente schema: : 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dopo la prima dose.

Il ciclo di vaccinazione primario a 0, 1, 2 e 6 mesi una volta iniziato, deve essere completato con Fendrix e non con altri vaccini HBV disponibili sul commercio.

## **Dose di richiamo:**

Poiché i pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi sono particolarmente esposti al virus dell'epatite B e presentano un rischio maggiore di infezione cronica, deve essere tenuta in debita considerazione quale misura precauzionale la somministrazione di una dose di richiamo al fine di assicurare una copertura anticorpale così come previsto dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali.

Fendrix può essere utilizzato come dose di richiamo dopo un ciclo di vaccinazione primaria effettuato sia con Fendrix stesso che con qualsiasi altro vaccino ricombinante contro l'epatite B.

## **Raccomandazioni particolari per la posologia in casi di esposizione al virus dell'epatite B sia nota che presunta:**

Non sono stati prodotti dati sulla somministrazione contemporanea di Fendrix con immunoglobuline specifiche antiepatite B (HBIG). Tuttavia, in circostanze nelle quali l'esposizione al virus dell'epatite B sia avvenuta recentemente (per esempio una puntura da ago contaminato), e laddove sia necessaria la somministrazione contemporanea di Fendrix e di una dose standard di immunoglobuline antiepatite B, queste devono essere somministrate in siti di iniezione diversi.

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Fendrix nei bambini di età inferiore ai 15 anni non è stata stabilita.

### **Modo di somministrazione:**

Fendrix deve essere somministrato mediante una iniezione intramuscolare nella regione deltoidea.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di altri vaccini antiepatite B.

La somministrazione del vaccino va rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di un'infezione minore come un raffreddore non costituisce una controindicazione alla somministrazione del vaccino.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, deve essere sempre prontamente disponibile un trattamento medico adeguato e una sorveglianza in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che i soggetti siano già stati infettati prima dell'immunizzazione. In tali casi il vaccino non previene l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti quali virus dell'epatite A, virus dell'epatite C e dell'epatite E, o altri patogeni che infettano il fegato.

Come per ogni altro vaccino non in tutti i vaccinati può essere generata una risposta immunitaria protettiva.

Sono stati osservati un numero di fattori che riducono la risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B. Questi fattori includono l'età anziana, il genere maschile, l'obesità, il fumo, la via di somministrazione, e alcune malattie croniche latenti. Per quei soggetti che potrebbero essere a rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di Fendrix dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di test sierologici. Per i

soggetti che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni potrebbe essere necessario prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino.

Poiché la somministrazione intramuscolare nel gluteo può suscitare una risposta sub-ottimale al vaccino, questa via di somministrazione deve essere evitata.

In nessun caso Fendrix deve essere somministrato per via intradermica o endovenosa.

I pazienti con epatopatia cronica o con infezione da HIV o portatori di epatite C non devono essere esclusi dalla vaccinazione contro epatite B. Il candidato alla vaccinazione deve essere avvisato in quanto l'infezione da HBV in questi pazienti può essere più grave: la vaccinazione anti-epatite B deve quindi essere valutata caso per caso dal medico.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati prodotti dati sulla somministrazione contemporanea di Fendrix e altri vaccini o con immunoglobuline specifiche anti-epatite B. Laddove sia necessaria la somministrazione contemporanea di specifiche immunoglobuline anti-epatite B e di Fendrix, queste devono essere somministrate in siti di iniezione diversi. Poiché non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di questi particolari vaccini con altri vaccini, si deve rispettare un intervallo di tempo di 2, 3 settimane.

Si può prevedere che nei pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con immunodeficienza possa non essere raggiunta una risposta immunitaria adeguata.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di Fendrix in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale.

La vaccinazione durante la gravidanza deve essere eseguita solo se il rapporto rischio-beneficio per la paziente supera il possibile rischio per il feto.

##### Allattamento

Non ci sono dati sull'uso di Fendrix durante l'allattamento. In uno studio di tossicità riproduttiva nell'animale, che ha incluso dati di follow-up post-natale fino allo svezzamento (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti sullo sviluppo dei cuccioli. La vaccinazione deve essere effettuata solo se il rapporto rischio-beneficio per la paziente supera il possibile rischio per il bambino.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fendrix altera moderatamente la capacità di guidare e di usare macchinari.

Alcuni degli effetti indesiderati citati nel paragrafo 4.8 possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### **Sintesi del profilo di sicurezza**

Studi clinici, nei quali sono state somministrate 2.476 dosi di Fendrix in 82 pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi e in 713 soggetti sani di età  $\geq$  a 15 anni, hanno permesso di documentare la reattogenicità del vaccino.

##### **Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi**

Il profilo di reattogenicità di Fendrix in un totale di 82 pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi è risultato generalmente sovrapponibile con quello osservato nei soggetti sani.

##### **Elenco degli effetti indesiderati**

Le reazioni avverse riportate in uno studio clinico condotto successivamente al ciclo primario della vaccinazione con Fendrix e ritenute correlate o possibilmente correlate alla vaccinazione sono state suddivise in base alla frequenza.

La frequenza è stata riportata come segue:

Molto comuni:	( $\geq$ 1/10)
Comuni:	( $\geq$ 1/100 a $<$ 1/10)
Non comuni:	( $\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100)
Rari:	( $\geq$ 1/10.000 a $<$ 1/1.000)
Molto rari:	( $<$ 1/10.000)

##### **Dati degli studi clinici**

###### Patologie del sistema nervoso

**Molto comuni:** cefalea

###### Patologie gastrointestinali

**Comuni:** disturbi gastrointestinali

###### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

**Molto comuni:** affaticamento, dolore

**Comuni:** febbre, gonfiore al sito di iniezione, rossore

Altri sintomi non comuni segnalati spontaneamente, considerati almeno possibilmente correlati alla vaccinazione sono: rigidità, altre reazioni al sito di iniezione ed eruzione maculopapulare.

##### **Soggetti sani**

Il profilo di reattogenicità di Fendrix nei soggetti sani è risultato generalmente sovrapponibile a quello osservato nei pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi.

In un ampio studio di confronto, randomizzato, in doppio cieco, sono stati arruolati soggetti sani (N= 713) per ricevere un ciclo di vaccinazione primaria di tre dosi di Fendrix o altro vaccino antiepatite B (N= 238) a 0, 1, 2 mesi. Le più comuni reazioni avverse riportate sono state le reazioni locali al sito di iniezione.

La vaccinazione con Fendrix comporta maggior numero di sintomi locali transitori rispetto al vaccino di confronto, accompagnati da dolore al sito di iniezione che risulta essere il sintomo locale più frequentemente riportato. Tuttavia i sintomi generali che sono stati osservati hanno avuto frequenze simili in entrambi i gruppi.

Le reazioni avverse riportate in uno studio clinico successivo alla vaccinazione primaria con Fendrix e ritenute almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state suddivise in base alla frequenza.

Patologie del sistema nervoso

**Comuni:** cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto

**Rari:** vertigini

Patologie gastrointestinali

**Comuni:** disturbi gastrointestinali

Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo

**Rari:** tendinite, mal di schiena

Infezioni e infestazioni

**Rari:** infezione virale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

**Molto comuni:** gonfiore al sito di iniezione, affaticamento, dolore, rossore

**Comuni:** febbre

**Non comuni:** altre reazioni al sito di iniezione

**Rari:** rigidità, vampate di calore, sete, astenia

Disturbi del sistema immunitario

**Rari:** allergia

Disturbi psichiatrici

**Rari:** nervosismo

A seguito di dosi successive allo schema di vaccinazione primario non è stato osservato alcun incremento nell'incidenza o nella gravità di queste reazioni avverse.

Non è stato osservato un incremento nella reattogenicità dopo la vaccinazione di richiamo rispetto alla vaccinazione primaria.

- Esperienza con vaccino epatite B:

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini antiepatite B, sono stati riportati in casi molto rari sincope, paralisi, neuropatia, neurite (inclusa sindrome di Guillain-Barré, neurite ottica e sclerosi multipla), encefalite, encefalopatia, meningite e convulsioni. Non è stata stabilita la relazione causale con il vaccino.

Molto raramente, sono stati riportati con i vaccini antiepatite B anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e manifestazioni simil reazioni da siero.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)\***.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC01.

Fendrix induce specifici anticorpi umorali contro gli antigeni di superficie dell'epatite virale B (anticorpi anti-HBs). Un titolo anticorpale anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml è correlato alla protezione dall'infezione da HBV.

Ci si può aspettare che l'immunizzazione con Fendrix possa inoltre prevenire il contagio da epatite D (causata dall'agente delta), in quanto essa non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

#### Dati Immunologici

##### Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi:

In uno studio clinico di confronto condotto su 165 pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi (a partire dai 15 anni di età) sono stati osservati livelli protettivi di anticorpi umorali specifici (titolo anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) nel 74,4% dei soggetti che hanno ricevuto Fendrix (N=82) dopo un mese dalla somministrazione della terza dose (e cioè al terzo mese) in confronto al 52,4% dei pazienti nel gruppo di controllo che hanno ricevuto una doppia dose di un altro vaccino antiepatite B (N=83).

Al terzo mese i Titoli Geometrici Medi (GMTs) sono stati pari a 223,0 mUI/ml e 50,1 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente, con il 41,0% e il 15,9% dei soggetti con titoli anticorpali anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml rispettivamente.

Dopo il completamento del ciclo primario di quattro dosi (e cioè al settimo mese), il 90,9% dei soggetti che hanno ricevuto Fendrix risultavano essere sieroprotetti ( $\geq 10$  mUI/ml) contro l'epatite B, in confronto al 84,4% dei soggetti inclusi nel gruppo di controllo e che avevano ricevuto un altro vaccino contro l'epatite B.

Al settimo mese GMTs sono stati pari a 3.559,2 mUI/ml e 933,0 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente, con l'83,1% e il 67,5% dei soggetti con titoli anticorpali anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml rispettivamente.

#### Persistenza anticorpale

##### Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi:

In pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi dopo un ciclo primario con Fendrix a 0, 1, 2, 6 mesi gli anticorpi anti-HBs hanno dimostrato di persistere per almeno 36 mesi. Al 36° mese l'80,4% di questi pazienti mantiene livelli protettivi di anticorpi (titoli anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) in confronto al 51,3% dei pazienti che hanno ricevuto un altro vaccino antiepatite B.

Al trentaseiesimo mese, i GMTs sono stati pari a 154,1 mUI/ml e 111,9 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente con il 58,7% ed il 38,5% dei soggetti che avevano titoli anticorpali anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml, rispettivamente.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono state studiate le proprietà farmacocinetiche di Fendrix o MPL da solo nell'uomo.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun particolare rischio per l'uomo in base ai consueti studi sugli animali di tossicità acuta e ripetuta, farmacologia cardiovascolare e respiratoria e tossicità riproduttiva, inclusa la gravidanza e lo sviluppo peri e post-natale dei cuccioli fino allo svezzamento (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità il vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale, per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile), con o senza ago in confezioni da 1, o senza aghi in confezioni da 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dopo conservazione, si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante limpido e incolore.

Prima della somministrazione, il vaccino deve essere ben agitato al fine di ottenere una sospensione bianca lattiginosa.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente, sia prima che dopo la ricostituzione, per verificare l'assenza di particelle e/o qualsiasi cambiamento dell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere usato qualora abbia avuto luogo un qualsiasi cambiamento nell'aspetto fisico.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart (Belgio)

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/04/0299/001

EU/1/04/0299/002

EU/1/04/0299/003

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 febbraio 2005

Data dell'ultimo rinnovo: 10 dicembre 2009

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

17/11/2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.