

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENERGIX-B 20 microgrammi/1 ml

Sospensione per uso iniettabile in siringhe preriempite

Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

antigene di superficie del virus dell'epatite B^{1,2}

20 microgrammi

¹ Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato

Totale: 0,50 milligrammi Al³⁺

² Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante su cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae*)

Per gli eccipienti vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile in siringhe preriempite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Engerix-B è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causata da tutti i sottotipi conosciuti nei soggetti non immuni.

Le categorie di popolazione da immunizzare vengono determinate in base alle raccomandazioni ufficiali.

Si prevede che anche l'epatite D sia prevenuta tramite l'immunizzazione con Engerix-B, in quanto l'epatite D (causata dall'agente delta) non si verifica in assenza di infezione da epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio

La dose di vaccino da 20 µg (in 1 ml di sospensione) è da utilizzarsi in soggetti dai 16 anni in su. La dose di vaccino da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in soggetti di età uguale o inferiore ai 15 anni. Tuttavia il vaccino da 20 µg può anche essere utilizzato nei soggetti dagli 11 fino ai 15 anni inclusi come schedula a 2 dosi, nelle situazioni in cui esiste un basso rischio di infezione da epatite B durante il ciclo vaccinale, e laddove si può assicurare il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione (vedere oltre e sezione 5.1).

Schedule di immunizzazione primaria

▪ Soggetti dai 16 anni in su:

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula a 0, 1, 6 mesi che dà una protezione ottimale al settimo mese e che produce titoli anticorpali alti.

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0, 1 e 2 mesi che conferirà una protezione più rapida e che si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Con questa schedula, una quarta dose deve essere somministrata a 12 mesi in modo da assicurare una protezione a lungo termine dal momento che i titoli ottenuti dopo la terza dose sono inferiori a quelli ottenuti con la schedula a 0, 1, 6 mesi.

▪ Soggetti dai 18 anni in su:

Eccezionalmente negli adulti quando è richiesta una induzione della protezione ancora più rapida, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità e che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro un mese prima della partenza, può essere utilizzata una schedula di 3 iniezioni intramuscolari somministrate a 0, 7 e 21 giorni. Quando si applica questa schedula, si raccomanda una quarta dose 12 mesi dopo la prima dose.

▪ Soggetti dagli 11 ai 15 anni inclusi:

Il vaccino da 20 µg può essere somministrato in soggetti dagli 11 fino ai 15 anni inclusi secondo una schedula a 0, 6 mesi.

Tuttavia, in questo caso, la protezione contro le infezioni da epatite B può non essere ottenuta fino a dopo la somministrazione della seconda dose (vedere sezione 5.1). Pertanto questa schedula deve essere

utilizzata solamente quando esiste un basso rischio di infezione da epatite B durante il ciclo vaccinale e quando può essere assicurato il completamento del ciclo di vaccinazione a due dosi. Se entrambe le condizioni non possono essere assicurate (per esempio pazienti in corso di emodialisi, viaggiatori verso regioni endemiche e persone a stretto contatto con soggetti infetti), deve essere utilizzato il vaccino da 10 μ g secondo la normale schedula a tre dosi o la schedula accelerata.

- Pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in corso di emodialisi dai 16 anni in su:

Per pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in ciclo di emodialisi la schedula di immunizzazione primaria è di quattro dosi doppie (2 x 20 μ g) alla data di inizio, ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata allo scopo di assicurare che il titolo anticorpale anti-HBs rimanga uguale o al di sopra del livello di protezione stabilito di 10 UI/l.

- Esposizione nota o presunta ad HBV:

In circostanze nelle quali si sia verificata di recente l'esposizione ad HBV (es: puntura con un ago contaminato) la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata contemporaneamente ad Immunoglobuline specifiche anti epatite B (HBIG) che tuttavia devono essere somministrate in un diverso sito di iniezione (vedere sezione 4.5). In questi casi, deve essere consigliata la schedula di immunizzazione a 0, 1, 2 e 12 mesi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale.

Dose di richiamo (booster)

I dati attualmente disponibili non supportano la necessità di una vaccinazione di richiamo in soggetti immunocompetenti che hanno risposto ad un ciclo di immunizzazione primario completo (Lancet 2000, 355:561).

Tuttavia, dosi di richiamo devono essere somministrate in soggetti immunocompromessi (es: soggetti con insufficienza renale cronica, pazienti in corso di emodialisi, soggetti HIV positivi) allo scopo di mantenere titoli anticorpali anti-HBs uguali o al di sopra del livello di protezione riconosciuto pari a 10 UI/l.

Per questi soggetti immunocompromessi si consiglia di effettuare il test sui livelli anticorpali ogni 6-12 mesi.

Devono essere prese in considerazione le raccomandazioni nazionali sulle vaccinazioni di richiamo.

Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Vedere sezione 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Modo di somministrazione

Engerix-B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o con disturbi della coagulazione.

4.3 Controindicazioni

Engerix-B non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità a seguito di precedenti somministrazioni di Engerix-B.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Engerix-B deve essere posticipata in soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni minori, comunque, non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dato il lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che infezioni non riconosciute siano presenti al momento dell'immunizzazione. In questi casi, il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri patogeni noti per infettare il fegato quali i virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E. Come con qualsiasi altro vaccino, può non essere assicurata una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati.

E' stato osservato che un certo numero di fattori possono ridurre la risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B. Questi fattori includono l'età avanzata, il sesso maschile, l'obesità, il fumo, la via di somministrazione e alcune malattie croniche sottostanti. Test sierologici devono essere presi in considerazione in quei soggetti che potrebbero essere a rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di Engerix B.

In soggetti che non rispondono o che hanno avuto una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere preclusa in pazienti affetti da malattie croniche del fegato o con infezione da HIV o portatori di epatite C. Si consiglia il vaccino in quanto l'infezione da HBV in questi pazienti può essere grave: perciò la vaccinazione contro l'epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in corso di emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, può non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale anti-HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; perciò tali pazienti possono richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino.

Engerix-B non deve essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto ciò potrebbe

condurre ad una più bassa risposta immunitaria.

Engerix-B non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via endovenosa.

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere prontamente disponibile in caso si verificano rare reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

4.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La somministrazione simultanea di Engerix-B e dosi standard di HBIG non porta a diminuzione del titolo anticorpale anti-HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

Engerix-B può essere somministrato contemporaneamente con vaccini per BCG, epatite A, polio, morbillo, parotite, rosolia, difterite e tetano.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

Engerix-B può essere utilizzato per completare un ciclo di vaccinazione primaria iniziato sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, sia con altri vaccini preparati tramite ingegneria genetica, o se si desidera somministrare una dose di richiamo può essere somministrato a soggetti che hanno ricevuto una precedente immunizzazione primaria sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, sia con altri vaccini preparati tramite ingegneria genetica.

4.6 **Gravidanza e allattamento**

Gravidanza

L'effetto di HBsAg sullo sviluppo del feto non è stato valutato.

Tuttavia, come con tutti i vaccini virali inattivati, non sono da attendersi effetti sul feto. Engerix-B deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario e quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi per il feto.

Allattamento

L'effetto sui bambini in allattamento al seno le cui madri hanno ricevuto Engerix-B non è ancora stato valutato in studi clinici poiché non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

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

Alcuni effetti riportati al paragrafo 4.8: "Effetti indesiderati" possono inficiare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Engerix-B è in genere ben tollerato.

La formulazione corrente di Engerix-B non contiene tiomersale (composto organo mercuriale).

In uno studio clinico condotto con la formulazione corrente, l'incidenza di dolore, rossore, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre, era paragonabile all'incidenza osservata con le precedenti formulazioni del vaccino contenente tiomersale.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in seguito all'uso su vasta scala delle precedenti formulazioni di vaccino contenente tiomersale. Come per altri vaccini per l'epatite B in molte circostanze la relazione causale con la somministrazione del vaccino non è stata stabilita.

Molto comuni:	≥1/10
Comuni:	≥1/100, <1/10
Non comuni:	≥1/1000, <1/100
Rari:	≥1/10.000, <1/1000
Molto rari:	<1/10.000

Alterazioni del sangue e sistema linfatico

Molto rari: trombocitopenia

Alterazioni del sistema immunitario

Molto rari: anafilassi, malattie da siero, linfadenopatia

Alterazioni del sistema nervoso

Rari: vertigini, cefalea, parestesia

Molto rari: sincope, paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barré, neurite ottica e sclerosi multipla), encefalite, encefalopatia, meningite, convulsioni

Alterazioni del sistema vascolare

Molto rari: ipotensione, vasculiti

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Molto rari: broncospasmo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Rari: nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: alterazioni della funzionalità epatica

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: rash, prurito, orticaria

Molto rari: edema angioneurotico, eritema multiforme

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Rari: artralgia, mialgia

Molto rari: artrite

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Comuni: dolore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, indurimento al sito di iniezione

Rari: affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil influenzali

La vaccinazione di richiamo (booster) è ugualmente ben tollerata come la vaccinazione primaria.

In uno studio di confronto condotto in soggetti con età dagli 11 ai 15 anni compresi, l'incidenza dei sintomi locali e generali sollecitati, riportati dopo un regime a due dosi di Engerix B 20 µg è risultato complessivamente simile a quanto riportato dopo il regime standard a tre dosi di Engerix B 10 µg.

4.9 Sovradosaggio

Non applicabile.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Engerix-B, vaccino per l'epatite B, è una sospensione sterile contenente il principale antigene di superficie purificato del virus prodotto con una tecnologia DNA ricombinante, adsorbito su ossido di alluminio idrato.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*) che, con processi di ingegneria genetica, incorporano il gene che codifica il maggiore antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBV). Questo antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) espresso in cellule di lievito è purificato tramite diversi passaggi fisico-chimici.

L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche di un diametro medio di 20 nm, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica costituita soprattutto da fosfolipidi. Test estesi hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

Il componente HBV è formulato in una soluzione salina di tampone fosfato. Il vaccino è altamente purificato e risponde ai requisiti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per i vaccini dell'epatite B ricombinanti. Nei processi di fabbricazione non vengono utilizzate sostanze di origine umana.

Engerix-B induce la formazione di specifici anticorpi umorali contro l'HBsAg (anticorpi anti-HBs). Un titolo anticorpale anti-HBs ≥ 10 UI/l è correlato alla protezione dall'infezione da HBV.

Efficacia protettiva

In studi sul campo è stata dimostrata nei neonati, nei bambini e negli adulti a rischio un'efficacia protettiva tra il 95% ed il 100%.

La tabella sotto riportata riassume i tassi di sieroprotezione (cioè le percentuali di soggetti con titoli anticorpali anti-HBs ≥ 10 UI/l) ottenuti in studi clinici con Engerix B 20 µg somministrato in accordo con le differenti schedule menzionate nella sezione 4.2:

Popolazione	Schedule	Tassi di sieroprotezione
<u>Soggetti sani dai 16 anni in su</u>	<u>0, 1, 6 mesi</u>	<u>al 7° mese: ≥ 96%</u>
	<u>0, 1, 2 – 12 mesi</u>	<u>al 1° mese: 15%</u> <u>al 3° mese: 89%</u> <u>al 13° mese: 95,8%</u>
<u>Soggetti sani dai 18 anni in su</u>	<u>0, 7, 21 giorni – 12 mesi</u>	<u>Al 28° giorno: 65,2%</u> <u>Al 2° mese: 76%</u> <u>Al 13° mese: 98,6%</u>
<u>Soggetti sani dagli 11 ai 15 anni compresi*</u>	<u>0, 6 mesi</u>	<u>al 2° mese: 11,3%</u> <u>al 6° mese: 26,4%</u> <u>al 7° mese: 96,7%**</u>
<u>Pazienti con insufficienza renale incluso pazienti in corso di emodialisi dai 16 anni in su</u>	<u>0, 1, 2, 6 mesi (2 x 20 µg)</u>	<u>al 3° mese: 55,4%</u> <u>al 7° mese: 87,1%</u>

I dati riportati nella tabella sono stati ottenuti con i vaccini contenenti tiomersale. Due studi clinici supplementari condotti su bambini e adulti sani, con la formulazione corrente di Engerix-B, che non contiene tiomersale, mostrano tassi di sieroprotezione simili rispetto alle precedenti formulazioni di Engerix-B contenente tiomersale.

*I tassi di sieroprotezione ottenuti con Engerix B 10 µg (scheda a 0, 1, 6 mesi) in soggetti dagli 11 ai 15 anni compresi erano rispettivamente del 55,8% al secondo mese, dell'87,6% al sesto mese e del 98,2% al settimo mese.

** Al 7° mese, l'88,8% ed il 97,3% dei soggetti con età dagli 11 a 15 anni vaccinati con Engerix B 20 µg (scheda a 0, 6 mesi) o Engerix B 10 µg (scheda a 0, 1, 6 mesi) rispettivamente hanno sviluppato titoli anticorpali anti-HBs ≥ 100 mUI/ml. Le Medie Geometriche dei titoli risultavano essere 2.739 mUI/ml e 7.238 mUI/ml rispettivamente.

Riduzione dell'incidenza del carcinoma epatocellulare nei bambini:

E' stato dimostrato un chiaro legame tra l'infezione da epatite B e il manifestarsi di carcinoma epatocellulare (HCC). La prevenzione dell'epatite B tramite vaccinazione porta ad una riduzione dell'incidenza dell'HCC come osservato nei bambini tra i 6 ed i 14 anni di Taiwan.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza soddisfano i requisiti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio cloruro,
sodio fosfato dibasico diidrato,
sodio fosfato monobasico,
acqua per preparazioni iniettabili.
Per l'adsorbente vedere sezione 2

6.2 Incompatibilità

Engerix-B non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in una siringa preriempita (vetro tipo I). Confezioni da 1, 10.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Durante la conservazione, il contenuto può presentare un fine deposito bianco con un surnatante chiaro limpido. Dopo agitazione, il vaccino appare leggermente opaco.
Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per riscontrare la presenza di particelle estranee e/o colorazione.

Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

Il contenuto di una confezione monodose deve essere interamente prelevato e utilizzato immediatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

1330 Rixensart (Belgio)

Telefono : +32 (0)2 656 8111

Fax : +32 (0)2 656 8000

Rappresentante legale e di vendita: GlaxoSmithKline S.p.A. - Verona

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 1 siringa preriempita

AIC n. 026653079/M

Confezione da 10 siringhe preriempite

AIC n. 026653081/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

1 siringa preriempita

11.12.1998 - 04.05.2005

10 siringhe preriempite

11.12.1998 - 04.05.2005

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2009