

GlaxoSmithKline S.p.A.
Via A. Fleming, 2
37135 Verona
P.I. - C.F. 00212840235

ALLEGATO I

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) di Fendrix contiene:

Antigene di superficie dell'epatite B ^{1,2,3} 20 microgrammi

¹adiuvato da AS04C che contiene
- 3-*O*-desacil-4'- monofosforil lipide A (MPL) 50 microgrammi

²adsorbito su alluminio fosfato (0,5 milligrammi Al³⁺ in totale)

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

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca torbida. Dopo la conservazione si può osservare un deposito bianco fine con un surnatante chiaro incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fendrix è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causato da tutti i sottotipi conosciuti in pazienti, dai 15 anni in su, affetti da insufficienza renale (inclusi i pazienti in pre-emo-dialisi ed emodialisi).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schema di vaccinazione primario:

Si raccomanda uno schema di vaccinazione costituito da quattro dosi: la prima dose immunizzante verrà somministrata in una determinata data mentre le rimanenti tre dosi verranno somministrate un mese, due mesi e sei mesi, dopo la prima dose.

Il ciclo di vaccinazione primario a 0, 1, 2 e 6 mesi una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino 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 il dosaggio 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.

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.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di altri vaccini antiepatite B.

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 opportune precauzioni d'impiego

A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che i pazienti 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 le persone che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni potrebbe essere necessario prendere in considerazione la somministrazione di dosi addizionali 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 antiepatite B deve quindi essere valutata caso per caso dal medico.

Il tiomersal (un composto organico del mercurio) è stato utilizzato durante il processo di fabbricazione di questa specialità e suoi residui sono presenti nel prodotto finito. Possono quindi verificarsi reazioni di sensibilizzazione.

In caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre prontamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

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 antiepatite B. Laddove sia necessaria la somministrazione contemporanea di specifiche immunoglobuline antiepatite 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.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Fendrix durante la gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o alla 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.

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'uso durante l'allattamento. In uno studio di tossicità riproduttiva nell'animale, che ha incluso dati di follow-up post-natale fino allo svezzamento (vedi 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.

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

Fendrix ha una minore o moderata influenza sulla 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

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

Pazienti in pre-emo-dialisi ed emodialisi

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

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: >1/10
Comuni: >1/100, <1/10

Non comuni: >1/1000, <1/100
Rari: >1/10.000, < 1/1000
Molto rari: <1/10.000, incluse segnalazioni isolate

Alterazione del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Alterazione dell'apparato gastrointestinale

Comuni: sintomi gastrointestinali

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: dolore, affaticamento

Comuni: febbre, rossore, gonfiore al sito di iniezione

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-emo dialisi 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. Fendrix si è dimostrato in genere ben tollerato. I più comuni eventi avversi riportati 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.

Infezioni e infestazioni

Rari: infezione virale

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Rari: sete

Disturbi psichiatrici

Rari: nervosismo

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Rari: vertigini

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: disturbi gastrointestinali

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Rari: mal di schiena, tendinite

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

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

Comuni: febbre

Non comuni: altre reazioni al sito di iniezione

Rari: allergia, astenia, vampate di calore, rigidità

A seguito di dosi successive allo schema di vaccinazione primario non è stato osservato alcun incremento nell'incidenza o nella gravità di questi effetti indesiderati.

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

Possono manifestarsi molto raramente reazioni allergiche, incluse quelle anafilattoidi.

- 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.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione Farmaco-Terapeutica: 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 100 mUI/ml rispettivamente.

Dopo il completamento del ciclo primario di 4 dosi (e cioè al settimo mese), il 90,9% dei soggetti che hanno ricevuto Fendrix risultavano essere sieroprotetti (≥ 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 ≥ 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 ≥ 10 mUI/ml) in confronto al 51,3% dei pazienti che hanno ricevuto un altro vaccino antiepatite B.

Al 36° 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 ≥ 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 preclinici 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per adiuvanti, vedi paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale, per tenerlo 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 vengano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Dopo conservazione, si possono osservare un fine deposito bianco ed un surnatante chiaro, e incolore.

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

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere visivamente ispezionato, 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.

La parte del vaccino non utilizzata o materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con le disposizioni locali.

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**

2 Febbraio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO