

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 10 microgrammi/0,5 ml  
Sospensione iniettabile  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
10 microgrammi  
per 0,5 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

## 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0,1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

## **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

##### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

##### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

##### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia  
Sistema muscolo-scheletrico: artriti  
Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo  
Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBeAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBIG alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIG e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

## **6.3 Validità**

3 anni

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

## **6.5 Natura e capacità del contenitore**

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (butile). Confezioni da 1-10-25-100 flaconi.

Su richiesta possono essere fornite siringhe.

## **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**



## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ENGERIX B 10 microgrammi/0,5 ml  
Sospensione iniettabile in siringhe preriempite  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una dose (0,5 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
10 microgrammi  
per 0,5 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

#### **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

#### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi addizionali di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

##### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

##### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

##### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia

Sistema muscolo-scheletrico: artriti

Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo

Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verificano reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBsAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBsIg alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBsIg e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

0,5 ml di sospensione in siringhe preriempite (vetro tipo I). Confezioni da 1-10-25-50.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 20 microgrammi/1 ml  
Sospensione iniettabile in siringhe preriempite  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
20 microgrammi  
per 1 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a



12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

#### **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

#### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda " Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

##### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

##### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

##### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia

Sistema muscolo-scheletrico: artriti

Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo

Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBsAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBsIg alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBsIg e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

1 ml di sospensione in siringhe preriempite (vetro tipo I). Confezioni da 1-10-25.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 20 microgrammi/1 ml  
Sospensione iniettabile  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
20 microgrammi  
per 1 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

## 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.



## **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

##### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

##### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

##### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia

Sistema muscolo-scheletrico: artriti  
Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo  
Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBeAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBIG alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIG e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

1 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (butile). Confezioni da 1-3-10-25-100 flaconi

Su richiesta possono essere fornite siringhe.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

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

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

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 20 microgrammi/1 ml  
Sospensione iniettabile, dosi multiple  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 dosi (10 x 1 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
20 microgrammi  
per 1 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

## 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

## **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.



ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

##### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

##### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

##### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia

Sistema muscolo-scheletrico: artriti  
Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo  
Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBeAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBIG alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIG e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

10 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (butile). Confezioni da 1-50.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 10 microgrammi/0,5 ml  
Sospensione iniettabile, dosi multiple  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 dosi (5 x 0,5 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
10 microgrammi  
per 0,5 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

## 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

## **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia



Sistema muscolo-scheletrico: artriti  
Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo  
Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verificano reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBeAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBIG alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIG e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .

Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

2,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (butile). Confezioni da 1-50.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 10 microgrammi/0,5 ml  
Sospensione iniettabile, dosi multiple  
Vaccino ricombinante dell'epatite B, adsorbito

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 dosi (10 x 0,5 ml):

antigene di superficie del virus ricombinante (proteina S)\* dell'epatite B adsorbito  
10 microgrammi  
per 0,5 ml

\*prodotto con procedure di ingegneria genetica su lieviti (*Saccharomyces Cerevisiae*)

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

## 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 di tutte le età. 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

Una dose da 20 µg: 1 dose da 20 µg è da utilizzarsi in adulti e bambini di età superiore ai 15 anni.

Una dose di vaccino da 10 µg: una dose da 10 µg (in 0,5 ml di sospensione) è da utilizzarsi in bambini di età uguale o inferiore ai 15 anni, inclusi i neonati. In bambini dai 10 ai 15 anni può essere utilizzata la dose per adulti da 20 µg se si prevede una bassa "compliance" poiché, dopo 2 iniezioni con questo dosaggio, viene raggiunta una più alta percentuale di vaccinati con livelli di anticorpi protettivi ( $\geq 10$  UI/l).

#### Schedula di immunizzazione primaria

Per raggiungere la protezione ottimale si richiedono una serie di 3 iniezioni intramuscolari.

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0,1 e 2 mesi conferisce una protezione più rapida e si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Una quarta dose può essere somministrata a

12 mesi. Questa schedula nei bambini permette la somministrazione simultanea di epatite B con altre vaccinazioni infantili.

Schedule con maggior intervallo di tempo tra la seconda e la terza dose, come una immunizzazione a 0, 1 e 6 mesi, possono richiedere più tempo per conferire la protezione, ma producono titoli anticorpali HBs più elevati. Questa schedula è consigliata per l'uso in bambini in età scolare fino ai 15 anni di età compresi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale e le raccomandazioni relative all'età di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

In circostanze eccezionali, negli adulti, quando viene richiesta una più rapida induzione della protezione, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità che hanno iniziato un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro 1 mese dalla 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 (si veda il paragrafo 5.1: "Proprietà farmacodinamiche" percentuali di sieroconversione).

#### Dose di richiamo (booster)

Non è stata stabilita la necessità di una dose booster in individui sani che hanno ricevuto un ciclo di immunizzazione primario completo; tuttavia alcuni programmi ufficiali di vaccinazione attualmente includono una raccomandazione per un booster e questi dovrebbero essere rispettati.

Per alcune categorie di soggetti o pazienti particolarmente esposti all'HBV (ad esempio pazienti emodializzati o immunocompromessi) dovrebbero essere assicurate idonee precauzioni al fine di ottenere livelli anticorpali protettivi > di 10 UI/l.

#### Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B

Si veda paragrafo 4.5: "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione".

Raccomandazioni per dosaggi speciali (si veda "Dosaggio")

- Dosaggio raccomandato per neonati nati da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg) di questi neonati deve iniziare alla nascita e possono essere seguite 2 schedule di immunizzazione. Possono essere seguite le schedule: 0, 1, 2 e 12 mesi o 0,1 e 6 mesi; tuttavia la prima schedula fornisce una più rapida risposta immunitaria. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B, in un sito diverso di iniezione, immunoglobuline dell'epatite B (HBIG), in quanto ciò può aumentare l'efficacia protettiva.

- Dosaggio raccomandato per soggetti con conosciuta o presunta esposizione a HBV:

In caso di esposizione recente all'HBV (esempio puntura con aghi contaminati), la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata simultaneamente con HBIG, purchè somministrati in un sito diverso di iniezione. Si consiglia, in questo caso, la schedula di immunizzazione accelerata.

- Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici:

La schedula di immunizzazione primaria per pazienti emodializzati cronici è di 4 dosi da 40 µg preferibilmente ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata in maniera da assicurare che il livello del titolo anticorpale HBs rimanga al di sopra dei livelli protettivi accettabili di 10 UI/l.

## **Modo di somministrazione**

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea negli adulti e nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia, nei neonati e nei bambini piccoli.

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 abbiano mostrato segni di ipersensibilità dopo 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 non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

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 potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri agenti quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri patogeni noti per infettare il fegato.

La risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B è correlata a numerosi fattori, inclusa l'età, il sesso, l'obesità, l'abitudine al fumo e la via di somministrazione. In pazienti che non rispondono molto bene alla somministrazione di vaccini per l'epatite B (ad esempio con età superiore ai 40 anni, ecc.) possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non dovrebbe essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto questo può produrre una minore risposta immunitaria.

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

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere esclusa 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: la vaccinazione con epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti in emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, potrebbe non essere raggiunto un titolo adeguato anticorpale HBs, dopo un ciclo di immunizzazione primario; questi pazienti possono a volte richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino (si veda "Dosaggio raccomandato per pazienti emodializzati cronici").

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere 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 HBs se somministrata in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con BCG, DTP, DT e/o vaccini polio se questo è in linea con lo schema immunologico raccomandato dalle Autorità Sanitarie del Paese.

ENGERIX B può anche essere somministrato contemporaneamente a vaccini morbillo-parotite-rosolia, vaccino per l'Haemophilus Influenzae b e vaccino per l'epatite A.

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 derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 con derivati del plasma o con altri vaccini per l'epatite B 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 le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici, non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

ENGERIX B è generalmente ben tollerato.

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

### **Comuni**

Sito di iniezione: dolorabilità transitoria, eritema, indurimento

### **Rari**

Corpo in toto: fatica, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali

Sistema nervoso centrale e periferico: brividi, cefalea, parestesia

Sistema gastro-intestinale: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale

Fegato e sistema biliare: alterazioni dei tests della funzionalità epatica

Sistema muscolo-scheletrico: artralgia, mialgia

Pelle ed annessi: rash, prurito, orticaria

### **Molto rari**

Corpo in toto: anafilassi, malattie del siero

Sistema cardiovascolare: sincope, ipotensione

Sistema nervoso periferico e centrale: paralisi, neuropatia, neuriti (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefaliti, encefalopatia, meningiti, convulsioni

Disordini ematologici: trombocitopenia

Sistema muscolo-scheletrico: artriti  
Sistema respiratorio: sintomi simili al broncospasmo  
Pelle ed annessi: angioedema, eritema multiforme  
Sistema vascolare extracardiaco: vasculiti  
Sistema reticolo-endoteliale e globuli bianchi: linfadenopatia

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

Questo prodotto contiene tiomersal (un composto organico del mercurio) come conservante ed è quindi possibile che si verifichino reazioni di sensibilizzazione (si veda paragrafo 4.3).

#### **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 idrossido di alluminio.

L'antigene è prodotto da colture di lieviti con processi di ingegneria genetica (*Saccharomyces Cerevisiae*) che trasportano 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 trattamenti chimici, in particelle sferiche di 20 nm in media di diametro, contenenti polipeptidi non glicosilati di HBsAg e una matrice lipidica consistente principalmente in fosfolipidi. Numerosi tests hanno dimostrato che queste particelle mostrano le caratteristiche proprietà dell'HBsAg naturale.

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 superiore a 10 UI/l è correlato con la protezione dell'infezione da HBV.

#### Efficacia protettiva

- In gruppi a rischio:

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

Un'efficacia protettiva del 95% è stata dimostrata in neonati da madri positive all'HBeAg, immunizzati secondo la schedula 0,1,2 e 12 o 0,1 e 6 senza contemporanea somministrazione di HBIG alla nascita. Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIG e vaccino alla nascita aumenta l'efficacia protettiva al 98%.

- In soggetti sani:

Quando è stata seguita una schedula 0,1 e 6 mesi, 7 mesi dopo la prima somministrazione i livelli di anticorpi sieroprotettivi dei vaccinati sono stati  $\geq 96\%$ .



Quando è stata seguita una schedula 0,1,2 e 12 mesi, il 15% e l'89% dei vaccinati avevano livelli sieroprotettivi degli anticorpi 1 mese dopo la prima dose e 1 mese dopo la terza dose, rispettivamente. Un mese dopo la quarta dose, il 95,8% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi di anticorpi.

L'utilizzo in circostanze particolari di una schedula primaria 0,7 e 21 giorni più una quarta dose a 12 mesi ha portato il 65,2% e il 76% dei vaccinati a raggiungere livelli sieroprotettivi di anticorpi entro 1 e 5 settimane rispettivamente, dopo la terza dose. Un mese dopo la quarta dose il 98,6% dei vaccinati aveva raggiunto livelli sieroprotettivi degli anticorpi.

#### 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 tramite vaccinazione con epatite B 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 Lista degli eccipienti**

Alluminio ossido idrato, tiomersal, polisorbato 20, sodio cloruro, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

ENGERIX B non deve essere miscelato con altri vaccini.

### **6.3 Validità**

3 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Il vaccino deve essere conservato tra +2°C/+8°C. Non congelare; scartare il vaccino che è stato congelato.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

5 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (butile). Confezioni da 1-50.

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Il contenuto dopo conservazione 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.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**