

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 10 micrograma/0,5 ml  
Suspensão injectável  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
10 micrograma  
por 0.5 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

*Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto, alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço, que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com ENGERIX B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0,1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose. O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

## **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patógenos conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafilácticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade

nacional. ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

Efeitos comuns:

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

Efeitos raros

Gerais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

Efeitos muito raros

Gerais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão

Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.

Sistema musculoesquelético: artrite

Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.

Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme

Vasculares extracardíacos: vasculite

Leucócitos e sistema reticulo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reações de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reações físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com proteção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

##### **- Grupos de risco:**

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

##### **- Indivíduos saudáveis:**

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio; fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.  
Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (butilo). Embalagens de 1, 10, 25, 50 e 100. Podem ser fornecidas seringas descartáveis.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**



## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 10 micrograma/0,5 ml  
Suspensão injectável em seringa pré-cheia  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
10 micrograma  
por 0.5 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável em seringa pré-cheia

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

*Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto, alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com ENGERIX B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0,1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose.

O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

### **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patogénios conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafilácticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio, se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade nacional.

ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

Efeitos comuns

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

Efeitos raros

Generais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculo-esquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

Efeitos muito raros

Generais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão

Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.

Sistema musculoesquelético: artrite

Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.

Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme

Vasculares extracardíacos: vasculite

Leucócitos e sistema retículo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante, e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

- Grupos de risco:

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

- Indivíduos saudáveis:

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio; fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.  
Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I). Embalagens de 1, 10, 25 e 50.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração.. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 20 micrograma/1 ml  
Suspensão injectável em seringa pré-cheia  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
20 micrograma  
por 1 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

*Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:



Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com Engerix B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0,1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose. O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

## **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patógenos conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafiláticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade nacional.

ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

Efeitos comuns

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

Efeitos raros

Generais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculo-esquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

Efeitos muito raros

Generais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão

Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.

Sistema musculoesquelético: artrite

Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.

Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme

Vasculares extracardíacos: vasculite

Leucócitos e sistema retículo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

- Grupos de risco:

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

- Indivíduos saudáveis:

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

## **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio; fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

## **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.  
Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I). Embalagens de 1, 10 e 25.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 20 micrograma/1 ml  
Suspensão injectável  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (1 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
20 micrograma  
por 1 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

*Posologia*

Dosagem

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com Engerix B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0, 1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose. O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.



## **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patógenos conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafiláticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio, se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade nacional.

ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b e hepatite A.  
Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

Efeitos comuns

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

Efeitos raros

Generais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

Efeitos muito raros

Generais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão  
Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.  
Sistema musculoesquelético: artrite  
Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.  
Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme  
Vasculares extracardíacos: vasculite  
Leucócitos e sistema reticulo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

##### **- Grupos de risco:**

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

##### **- Indivíduos saudáveis:**

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio; fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.  
Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (butilo). Embalagens de 1, 3, 10, 25 e 100.  
Podem ser fornecidas seringas descartáveis.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 20 micrograma/1 ml  
Suspensão injectável, multidose  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

10 doses ( 10 x 1 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
20 micrograma  
por 1 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

#### *Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

#### *Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis. Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com Engerix B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0, 1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose. O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

#### **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

#### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patógenos conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafiláticas após a administração da vacina.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio, se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade



nacional. Engerix B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

##### **Efeitos comuns**

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

##### **Efeitos raros**

Gerais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vómitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

##### **Efeitos muito raros**

Gerais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão

Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.

Sistema musculoesquelético: artrite  
Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.  
Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme  
Vasculares extracardíacos: vasculite  
Leucócitos e sistema retículo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

##### **- Grupos de risco:**

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

##### **- Indivíduos saudáveis:**

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio, fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.

Frascos para injectáveis parcialmente usados devem ser utilizados no mesmo dia.

Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (butilo). Embalagens de 1 e 50.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

Quando se utilizar um frasco para injectáveis multidose dever-se-á retirar cada dose com uma seringa e agulha esterilizada. Tal como acontece com as outras vacinas, dever-se-á retirar cada dose de vacina em condições assépticas rigorosas e tomar as devidas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

ENGERIX B 10 micrograma/0,5 ml  
Suspensão injectável, multidose  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 doses (5 x 0,5 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
10 micrograma  
por 0.5 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

*Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com Engerix B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0, 1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose.

O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

### **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patogénios conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafilácticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou pólio se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade nacional.

ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

Efeitos comuns

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

Efeitos raros

Generais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.



Efeitos muito raros

Generais: anafilaxia, doença do soro.

Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão

Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.

Sistema musculoesquelético: artrite

Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.

Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme

Vasculares extracardíacos: vasculite

Leucócitos e sistema retículo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

- Grupos de risco:

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.

- Indivíduos saudáveis:

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio, fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.

Frascos para injectáveis parcialmente usados devem ser utilizados no mesmo dia.

Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

2,5 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (butilo). Embalagens de 1 e 50.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

Quando se utilizar um frasco para injectáveis multidose dever-se-á retirar cada dose com uma seringa e agulha esterilizada. Tal como acontece com as outras vacinas, dever-se-á retirar cada dose de vacina em condições assépticas rigorosas e tomar as devidas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA**

ENGERIX B 10 micrograma/0,5 ml  
Suspensão injectável, multidose  
Vacina recombinante contra a Hepatite B, adsorvida.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

10 doses (10 x 0,5 ml):

Antigénio de superfície recombinante  
do vírus da hepatite B (proteína S)\*, adsorvido  
10 micrograma  
por 0.5 ml

\* produzido em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) geneticamente modificadas

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão injectável

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

ENGERIX B está indicado na imunização activa contra a infecção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B (VHB), em indivíduos não imunes de todas as idades. As categorias da população a ser imunizada são determinadas com base nas recomendações oficiais.

Pode pressupor-se que ENGERIX B também induz protecção contra a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infecção por hepatite B.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Posologia

*Dosagem*

Dose de 20 µg: recomenda-se a administração da dose de 20 µg em adultos e em crianças com mais de 15 anos de idade.

Dose de 10 µg: recomenda-se a administração da dose de 10 µg (em 0,5 ml de suspensão) em crianças até aos 15 anos de idade inclusivé, incluindo recém-nascidos. Em crianças de idade entre 10 e 15 anos, pode utilizar-se a dose para adultos de 20 µg caso se anticipe uma baixa adesão ao esquema de vacinação, uma vez que se obtém uma percentagem mais elevada de vacinados com níveis protectores de anticorpos ( $\geq 10$  UI/l) após duas administrações desta dose.

*Esquema de imunização primária*

Para se atingir um nível óptimo de imunização é requerida uma série de três injeções intramusculares.

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses, conferirá protecção mais rapidamente e maior adesão à vacinação. Deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses. Em crianças, este esquema permite a administração simultânea com outras vacinas infantis.

Os esquemas com intervalo de tempo maior entre a segunda e a terceira dose, tais como imunização aos 0, 1 e 6 meses, podem demorar mais tempo a conferir protecção, mas induzem níveis mais elevados de anticorpos anti-HBs. Este esquema destina-se a crianças em idade escolar até aos 15 anos inclusivé.

Estes esquemas de imunização podem ser ajustados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Nos adultos, em circunstâncias excepcionais em que seja necessária uma indução de imunização mais rápida, por exemplo, indivíduos que viajem para zonas de elevada incidência e que iniciem o esquema de vacinação contra a hepatite B um mês antes da partida, pode ser utilizado um esquema de imunização de três injeções intra-musculares aos 0, 7 e 21 dias. Quando se utiliza este esquema, recomenda-se uma quarta dose aos 12 meses após a primeira dose (ver taxas de seroconversão em 5.1 “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço em indivíduos saudáveis que receberam o esquema completo de vacinação primária; no entanto alguns programas oficiais de vacinação incluem recomendações para a dose de reforço que devem ser respeitadas.

Para alguns indivíduos ou doentes particularmente expostos ao vírus da hepatite B (por exemplo, doentes hemodializados ou imunocomprometidos) deve ser considerada uma atitude de precaução de modo a assegurar um nível protector de anticorpos > 10 UI/l.

#### *Uso de diferentes vacinas de hepatite B*

Ver 4.5 Interações medicamentosas e outras.

Recomendações especiais de dosagem (Ver Dosagem)

- Recomendações para neonatos de mães portadoras de VHB:

A imunização destas crianças com Engerix B (10 µg) deve começar no nascimento e podem seguir-se dois esquemas de imunização. Quer o esquema 0, 1, 2 e 12 meses ou o 0, 1 e 6 meses podem ser utilizados. Contudo, o primeiro esquema fornece uma resposta imune mais rápida. Quando disponíveis, imunoglobulinas da hepatite B (IgHB) devem ser dadas simultaneamente com ENGERIX B, em locais de administração diferentes, pois podem aumentar a eficácia protectora.

- Recomendações em caso de exposição conhecida ou presumida ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por ex.: picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de ENGERIX B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (Ig HB), a qual, no entanto, deverá ser injectada em local diferente. Nestas situações deve ser recomendado o esquema acelerado de vacinação.

- Recomendações para doentes em hemodiálise crónica:

O esquema de vacinação primária para doentes em hemodiálise consiste na administração de quatro doses de 40 µg, a primeira na data escolhida e as restantes 1 mês, 2 meses e 6 meses após a primeira dose. O esquema de imunização deve ser adaptado de forma a assegurar que o título em anticorpos anti-HBs se mantenha acima do nível mínimo protector aceite de 10 UI/l.

## **Modo de administração**

ENGERIX B deve ser administrada por via intramuscular. Em adultos e em crianças a injeção deve ser dada na região deltóide e em recém-nascidos, lactentes e crianças mais pequenas na região antero-lateral da coxa.

Excepcionalmente, poder-se-á administrar a vacina por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

### **4.3 Contra-indicações**

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes da vacina, ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após administração prévia desta vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser protelada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infecção ligeira não constitui uma contra-indicação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Em virtude do longo período de incubação de hepatite B, é possível que uma infecção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não previne infecções causadas por outros agentes tais como hepatite A, hepatite C e hepatite E e outros patógenos conhecidos que possam atingir o fígado.

A resposta imune induzida pela vacina contra a hepatite B está relacionada com um certo número de factores, incluindo idade mais avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo e via de administração. Nos indivíduos que possam ter uma resposta pior à administração da vacina contra a hepatite B (p. ex. com mais de 40 anos de idade) podem administrar-se doses adicionais de vacina.

ENGERIX B não deve ser administrada na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem resultar numa resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infectados por HIV ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser recomendada a estes doentes, uma vez que neles a infecção da hepatite B pode ser grave : a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infectados por HIV, bem como em doentes submetidos a hemodiálise e em indivíduos imunodeficientes, podem não se obter títulos adequados de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações adicionais da vacina (ver dosagem recomendada em doentes em hemodiálise crónica).

Tal como acontece com todas as vacinas injectáveis, deve dispôr-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reacções anafilácticas após a administração da vacina.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não resulta em títulos de anticorpos anti-HBs mais baixos, desde que sejam injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra BCG, DTP, DT e/ou polio, se se adequar convenientemente ao esquema da vacinação recomendado pela autoridade nacional.

ENGERIX B pode também ser administrado juntamente com as vacinas contra o sarampo-papeira-rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite A.

Vacinas injectáveis diferentes devem ser sempre injectadas em locais diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B, derivada de plasma ou outra resultante de tecnologia de DNA recombinante, ou como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas derivadas do plasma ou de tecnologia de engenharia genética.

#### **4.6 Utilização em caso de gravidez e de lactação**

##### **Gravidez**

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas virais inactivadas, os riscos para o feto são considerados mínimos. Apesar disso, ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos possíveis riscos para o feto.

##### **Lactação**

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de aleitamento, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existem dados sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contra-indicação.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas**

É pouco provável que a vacina produza efeito na capacidade de condução e de utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

ENGERIX B é geralmente bem tolerado.

Têm sido referidos os seguintes efeitos indesejáveis, durante a utilização generalizada da vacina. Contudo, tal como com outras vacinas da hepatite B, não se estabeleceu em muitas situações relação de causalidade com a vacina.

##### **Efeitos comuns**

Local da injeção: dor transitória, eritema e induração.

##### **Efeitos raros**

Gerais: fadiga, febre, mal-estar, sintomas semelhantes aos da gripe.

Sistema nervoso central e periférico: tonturas, cefaleias, parestesia.

Aparelho gastrointestinal: náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal

Sistema hepato-biliar: alteração das análises da função hepática.

Sistema musculo-esquelético: artralgia, mialgia.

Pele e anexos: erupção cutânea, prurido, urticária.

##### **Efeitos muito raros**

Gerais: anafilaxia, doença do soro.  
Sistema cardiovascular: síncope, hipotensão  
Sistema nervoso central e periférico: paralisia, neuropatia, nevrite (incluindo a síndrome de Guillain-Barré, nevrite óptica e esclerose múltipla), encefalite, encefalopatia, meningite.  
Sistema musculoesquelético: artrite  
Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos do broncoespasmo.  
Pele e anexos: angioedema, eritema multiforme  
Vasculares extracardíacos: vasculite  
Leucócitos e sistema reticulo-endotelial: linfadenopatia

A dose de reforço é tão bem tolerada como a vacinação primária.

Este medicamento contém tiomersal (composto organomercuríco) como conservante e, portanto, podem ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.3).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não existe informação disponível.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

ENGERIX B, vacina contra a hepatite B, é uma suspensão estéril, contendo o principal antígeno de superfície do vírus purificado, fabricado por tecnologia de DNA recombinante, adsorvido em hidróxido de alumínio.

O antígeno é produzido a partir de culturas de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) manipuladas por engenharia genética, que têm o gene que codifica o principal antígeno de superfície do vírus da hepatite B (VHB). Este antígeno de superfície (AgHBs), obtido das células de levedura, é purificado através de diferentes reacções físico-químicas.

Na ausência de tratamento químico, o AgHBs agrega-se espontaneamente em pequenas partículas esféricas, com um diâmetro médio de 20 nm, contendo polipeptídeos AgHBs não glicosilados e uma matriz lipídica constituída principalmente por fosfolípidos. Testes exaustivos demonstraram que essas partículas exibem as propriedades características do AgHBs natural.

A vacina é altamente purificada, e cumpre os requisitos estabelecidos pela OMS para as vacinas recombinantes contra a hepatite B. No fabrico da vacina não são utilizadas quaisquer substâncias de origem humana.

ENGERIX B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). Um título em anticorpos anti-HBs acima de 10 UI/l está correlacionado com protecção contra a infecção pelo HBV.

#### *Eficácia protectora*

- Grupos de risco:

Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protectora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protectora de 95% em neonatos de mães com AgHBe positivo, imunizados de acordo com os esquemas 0, 1 e 2 ou 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protectora para 98%.



- Indivíduos saudáveis:

Quando é seguido o esquema 0, 1 e 6 meses, sete meses após a primeira dose, um número igual ou superior a 96% dos vacinados fica com níveis seroprotectores de anticorpos.

Quando é seguido o esquema primário de 0, 1 e 2 meses e dose de reforço ao mês 12, 15% e 89% dos vacinados têm níveis seroprotectores de anticorpos um mês após a primeira dose e um mês após a finalização do esquema primário respectivamente. Um mês após a dose de reforço, 95.8% dos vacinados atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

Para utilização em circunstâncias excepcionais, o esquema primário de 0, 7 e 21 dias e dose de reforço ao mês 12 resulta em 65.2% e 76% dos vacinados com níveis seroprotectores de anticorpos em 1 e 5 semanas, respectivamente, após a finalização do esquema primário. Um mês após a dose de reforço, 98.6% atinge níveis seroprotectores de anticorpos.

#### Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:

Foi estabelecida uma relação evidente entre a infecção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos em Taiwan.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável

### **5.3 Informação da segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Óxido hidratado de alumínio; tiomersal; polisorbato 20; cloreto de sódio; fosfato disódico dihidratado; dihidrogeno fosfato de sódio; água para injectáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

ENGERIX B não deve ser misturado com outras vacinas.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais para armazenagem**

A vacina deve ser armazenada a uma temperatura entre +2°C e +8°C.

Frascos para injectáveis parcialmente usados devem ser utilizados no mesmo dia.

Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

5 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com tampa (butilo). Embalagens de 1 e 50.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspeccionada visualmente antes da sua administração para detectar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspecto que não o referido anteriormente.

Quando se utilizar um frasco para injectáveis multidose dever-se-á retirar cada dose com uma seringa e agulha esterilizada. Tal como acontece com as outras vacinas, dever-se-á retirar cada dose de vacina em condições assépticas rigorosas e tomar as devidas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO OU RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**