

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION**

ENGERIX B 10 microgrammes/0,5 ml  
Suspension injectable  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 dose (0,5 ml) :

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant ( protéine S)\* adsorbé  
10 microgrammes  
pour 0,5 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension injectable.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

#### Posologie :

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10$ UI/l).

#### Schéma de primo vaccination :

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

Rappel :

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B :

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie) :

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

- Groupes à risque :

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

- Sujets sains :

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

#### Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

### **6.5 Nature et contenance du récipient**

0,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl). Boîtes de 1, 10, 25, 50 et 100.

### **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **1. DENOMINATION**

ENGERIX B 10 microgrammes/0,5 ml  
Suspension injectable en seringue préremplie  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 dose (0,5 ml) :

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant ( protéine S)\* adsorbé  
10 microgrammes  
pour 0,5 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension injectable en seringue préremplie.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

#### Posologie :

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10$ UI/l).

#### Schéma de primo vaccination :

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

Rappel :

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B :

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie) :

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins vitaux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés:

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

- Sujets sains

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

## **6.5 Nature et contenance du récipient**

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I). Boîtes de 1, 10, 25 et 50 avec ou sans seringue.

## **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION

ENGERIX B 20 microgrammes/1ml  
Suspension injectable en seringue préremplie  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1 ml) :

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant ( protéine S)\* adsorbé  
20 microgrammes  
pour 1 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

#### Posologie

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10\text{UI/l}$ ).

#### Schéma de primo vaccination

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

### Rappel

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

### Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie)

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents.

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins vitaux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

##### **Fréquemment rapportés**

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

##### **Rarement rapportés**

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

##### **Très rarement rapportés**

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

- Sujets sains

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

## **6.5 Nature et contenance du récipient**

1 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I). Boîtes de 1, 10 et 25 avec ou sans seringue.

## **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION

ENGERIX B 20 microgrammes/1ml  
Suspension injectable  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (1 ml) :

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant ( protéine S)\* adsorbé  
20 microgrammes  
pour 1 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

#### Posologie

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10$ UI/l).

#### Schéma de primo vaccination

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

### Rappel

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

### Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie)

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée :

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés :

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

##### **- Sujets sains**

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

#### Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

### **6.5 Nature et contenance du récipient**

1 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl). Boîtes de 1, 3, 10, 25 et 100.

### **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION

ENGERIX B 20 microgrammes/1 ml  
Suspension injectable, multidose  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 doses (10 x 1 ml):

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant (protéine S)\* adsorbé  
20 microgrammes  
pour 1 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

#### Posologie

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10\text{UI/l}$ ).

#### Schéma de primo vaccination

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

### Rappel

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

### Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie)

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée :

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés :

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins vitaux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

##### **- Sujets sains**

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . Les flacons utilisés partiellement doivent être utilisés le même jour. Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

## **6.5 Nature et contenance du récipient**

10 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl). Boîtes de 1, et 50.

## **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION

ENGERIX B 10 microgrammes/0,5 ml  
Suspension injectable, multidose  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 doses (5 x 0,5 ml):

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant (protéine S)\* adsorbé  
10 microgrammes  
pour 0,5 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

#### Posologie

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10\text{UI/l}$ ).

#### Schéma de primo vaccination

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

### Rappel

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

### Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie)

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée :

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés :

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins vitaux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

- Sujets sains

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . Les flacons utilisés partiellement doivent être utilisés le même jour. Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

## **6.5 Nature et contenance du récipient**

2,5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl). Boîtes de 1, et 50.

## **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **1. DENOMINATION**

ENGERIX B 10 microgrammes/0,5 ml  
Suspension injectable, multidose  
Vaccin de l'hépatite B recombinant adsorbé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

10 doses (10 x 0,5 ml):

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant (protéine S)\* adsorbé  
10 microgrammes  
pour 0,5 ml

\*produit par génie génétique sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*)

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension injectable.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, on s'attend à ce que la vaccination avec ce vaccin protège également contre l'infection par le virus delta.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

#### Posologie

Vaccin dosé à 20 $\mu$ g : une dose de 20  $\mu$ g est recommandée chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 15 ans.

Vaccin dosé à 10 $\mu$ g : une dose de 10  $\mu$ g (dans 0,5 ml de suspension) est recommandée chez l'enfant jusqu'à 15 ans, dont les nouveau-nés et les nourrissons.

Chez les enfants âgés de 10 à 15 ans, la dose adulte de 20  $\mu$ g peut-être utilisée si une faible compliance est anticipée, puisqu' après deux injections à cette dose, on obtient un pourcentage élevé de sujets vaccinés dont le titre en anticorps est protecteur ( $\geq 10$ UI/l).

#### Schéma de primo vaccination

Pour obtenir une protection optimale, une série de 3 injections intramusculaires est requise.

Deux schémas de primo vaccination peuvent être proposés :

Un schéma accéléré, avec injection à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapide, et doit permettre une meilleure compliance du patient. Une quatrième dose doit être administrée au 12<sup>ème</sup> mois. Chez l'enfant, ce schéma permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins de l'enfance.

Les schémas où l'intervalle entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose est plus long, comme le schéma 0,1 et 6 mois, assure une protection plus tardive, mais produit un titre en anticorps anti-HBs plus élevé. Ce schéma est proposé dans le cadre d'une utilisation scolaire chez les enfants jusqu'à 15 ans révolus.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale locale, en fonction de l'âge recommandé pour l'administration des autres vaccins de l'enfance.

Chez l'adulte, dans les circonstances exceptionnelles, lorsqu'une immunité plus rapide est nécessaire, comme par exemple pour un voyageur se rendant dans des zones de haute endémicité, et qui commencent un schéma de vaccination contre l'hépatite B dans le mois précédent le départ, un schéma de 3 injections intramusculaires pratiquées à 0, 7 et 21 jours peut être proposé. Lorsque ce schéma est appliqué, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première injection (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, pour les taux de séroconversion).

### Rappel

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets sains ayant reçu un schéma complet de primo vaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être respecté.

Chez certains sujets ou patients particulièrement exposés au VHB (comme les patients hémodialysés ou immunodéprimés), il convient de s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps à titre protecteur > 10 UI/l.

### Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B

Voir § 4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions

Recommandations spéciales en matière de posologie (voir § Posologie)

- Recommandations chez les nouveau-nés de mère antigène HBs positif :

L'immunisation par ENGERIX B (10 µg) des nouveau-nés doit commencer à la naissance, et deux schémas d'immunisation peuvent être suivis. Soit le schéma 0, 1, 2, 12 mois ou 0, 1, 6 mois peuvent être utilisés ; cependant le premier schéma confère une réponse immunitaire plus rapide. Si disponible, et pour améliorer l'efficacité protectrice, des immunoglobulines anti hépatite B doivent être administrés simultanément avec ENGERIX B dans des sites d'injection différents.

- Recommandations chez les sujets victimes d'une contamination récente avérée ou supposée :

Dans des circonstances où l'exposition au virus de l'hépatite B est récente (par exemple : piqûre avec une aiguille contaminée), la première dose d'ENGERIX B peut être administrée simultanément avec des immunoglobulines anti-hépatite B, mais doit alors être administrée en un site d'injection séparé. Le schéma de primo vaccination accélérée doit être préféré.

- Recommandations chez les sujets hémodialysés :

Le schéma de primo vaccination des sujets hémodialysés est de quatre doses de 40 µg à 0, 1, 2 et 6 mois après la première dose. Le schéma doit être adapté pour assurer un taux d'anticorps anti-HBs supérieur au taux protecteur de 10 UI/l.

## **Mode d'administration**

Ce vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne chez les adultes et les enfants, ou dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes enfants.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

### **4.3 Contre-indications**

ENGERIX B ne doit pas être administré chez des sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou des sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité lors d'une administration précédente d'ENGERIX B.

Comme pour les autres vaccins, l'administration d'ENGERIX B doit être différée chez les patients souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à la vaccination.

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

Etant donné la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est éventuellement possible que l'infection, non reconnue, soit présente au moment de la vaccination. Dans de tels cas, il se peut que la vaccination soit sans effet sur le développement de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A, C ou E ou contre d'autres pathogènes connus du foie.

La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est lié à un certain nombre de facteurs, comme l'âge avancé, le genre masculin, l'obésité, les habitudes par rapport à la cigarette et le mode d'administration. Chez les sujets susceptibles de répondre moins bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (âgés de plus de 40 ans...) des doses supplémentaires peuvent être envisagées.

ENGERIX B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intradermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

ENGERIX B ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

Les patients présentant une hépatopathie chronique ou une infection à HIV ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés d'une vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être recommandé dans la mesure où l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients : la vaccination contre l'hépatite B doit donc être considérée au cas par cas par le médecin. Chez les patients hémodialysés, les patients infectés par le HIV et les patients ayant un déficit immunitaire, un taux suffisant en anticorps anti-HBs peut ne pas être obtenu après le schéma de primo vaccination ; des administrations répétées du vaccin sont donc recommandées pour assurer un taux d'anticorps protecteur (Voir § Recommandations chez les sujets hémodialysés).

Comme pour tous vaccins injectables susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié.

### **4.5 Interactions avec des médicaments et autres formes d'interactions**

Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.

ENGERIX B peut être utilisé en même temps que le BCG, les vaccins DTP, DT, et/ ou le vaccin contre la poliomyélite si cela s'insère dans les schémas recommandés par les autorités de santé nationales.

ENGERIX B peut également être administré avec le vaccin rougeole-oreillons-rubéole, le vaccin Hib et le vaccin contre l'hépatite A.

Ces différents vaccins doivent être administrés dans des sites d'injection différents

ENGERIX B peut-être utilisé pour compléter un schéma de primo vaccination commencé avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma ou produit par génie génétique, ou si une dose de rappel doit être administré, il peut être administré à des sujets ayant été primo vaccinés avec un vaccin contre l'hépatite B dérivé du plasma, ou produit par génie génétique.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

L'effet de l'AgHBs sur le développement foetal n'a pas été évalué.

Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, on ne doit pas s'attendre à observer des effets chez le fœtus. ENGERIX B ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il est jugé clairement nécessaire, les avantages escomptés devant l'emporter par rapport aux risques éventuels pour le fœtus.

##### **Allaitement**

L'effet sur les enfants allaités de l'administration d'ENGERIX B à leur mère n'a pas été étudié dans des études cliniques puisque l'information concernant l'excrétion dans le lait maternel n'est pas disponible ; toutefois cette situation ne constitue pas une contre-indication.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il est peu vraisemblable que le vaccin puisse avoir un effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés après une large utilisation du vaccin. Comme avec les autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Fréquemment rapportés

Localement : douleur transitoire, érythème et induration.

Rarement rapportés

Manifestations générales : fatigue, fièvre, malaise, syndrome pseudo grippal,

Système nerveux central et périphérique : vertiges, céphalées, paresthésies,

Appareil digestif : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,

Système biliaire et hépatique : anomalie des tests fonctionnels hépatiques,

Système musculaire et squelette : arthralgies, myalgies,

Peau : rash, prurit, urticaire.

Très rarement rapportés

Manifestations générales : anaphylaxie, maladie sérique,

Cardiovasculaire : syncope, hypotension,

Système nerveux central et périphérique : paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, sclérose en plaque), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions,  
Désordres hématologiques : thrombocytopénie,  
Système musculaire et squelette : arthrite,  
Appareil respiratoire : symptômes évocateurs de bronchospasme,  
Peau : oedème quincke, érythème polymorphe,  
Vasculaire : vascularite,  
Système réticulo-endothélial et immunitaire : lymphadénopathie.

La dose de rappel est aussi bien tolérée que le schéma de primo vaccination.

Ce vaccin contient un conservateur, le thiomersal (un dérivé organomercuriel), par conséquent des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (Voir § 4.3).

#### **4.9 Surdosage**

Sans objet

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ENGERIX B, vaccin contre l'hépatite B, est une suspension stérile contenant le principal antigène de surface purifiée du virus, produit par la technologie de l'ADN recombinant, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture de lignées cellulaires issues du génie génétique qui portent le gène codant pour le principal antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) exprimé dans des lignées cellulaires est purifié par plusieurs étapes physico-chimiques.

L'AgHBs s'associe spontanément, en absence de traitement chimique, en particules sphériques de 20 nm de diamètre moyen, contenant des polypeptides AgHBs non glycosylés et une matrice lipidique consistant principalement en des phospholipides. De nombreux tests ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques de l'antigène HBS naturel.

Le vaccin est hautement purifié, et satisfait aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'est utilisée lors de la production.

Ce vaccin induit la production d'anticorps spécifiques contre l'AgHBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 UI/l est considéré comme protecteur.

#### Efficacité protectrice

##### **- Groupes à risque**

Des études d'efficacité ont démontré que le taux de protection est compris entre 95 % et 100 % chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes appartenant à des groupes à risque.

Une protection de 95 % a été démontrée chez les nouveau-nés de mère AgHBe positive après vaccination en utilisant les schémas 0-1-2-12 ou 0-1-6 sans administration concomitante d'immuno-globulines spécifiques à la naissance. Toutefois, l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques et du vaccin à la naissance augmente l'efficacité de protection à 98 %.

- Sujets sains

Avec le schéma 0-1-6 mois, le taux de séroconversion est  $\geq 96\%$ , 7 mois après la première dose.

Lorsque le schéma 0-1-2 mois suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, les taux de séroconversion sont de 15 % un mois après la première dose et de 89 % un mois après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 95,8 %.

Utilisé dans des circonstances exceptionnelles, le schéma 0-7-21 jours suivi d'un rappel à 12 mois entraîne des taux de séroconversion de respectivement 65,2 % et 76 %, 1 et 5 semaines après la fin du schéma de primo vaccination. Un mois après la quatrième dose, le taux de séroconversion est de 98,6 %.

Réduction de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires

Un lien clair a été démontré entre l'infection par le virus de l'hépatite B et la survenue de carcinome hépatocellulaire. La prévention de l'hépatite B par la vaccination entraîne une réduction de l'incidence de carcinome hépatocellulaire, comme cela a été observé à Taiwan, chez des enfants âgés de 6 à 14 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données de sécurité précliniques satisfont aux recommandations de l'OMS.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Oxyde d'aluminium hydraté, thiomersal, polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

## **6.2 Incompatibilités**

ENGERIX B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver entre  $+2^{\circ}\text{C}$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ . Les flacons utilisés partiellement doivent être utilisés le même jour. Ne pas congeler. Ne pas utiliser un vaccin congelé.

## **6.5 Nature et contenance du récipient**

5 ml de suspension en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyl). Boîtes de 1, et 50.

## **6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Lors de sa conservation, le contenu peut présenter un dépôt blanc avec un surnageant limpide et incolore. Après agitation, le vaccin est légèrement opaque.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour rechercher toutes particules étrangères et/ou coloration avant administration. Ne pas utiliser un vaccin présentant un aspect non conforme.

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**
- 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**