

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENGERIX B 10 µg/0,5 ml  
Suspensie injectabilă, multidoză  
Vaccin hepatitic B (ADNr) (adsorbit) (VHB)

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Antigen de suprafață al virusului hepatitic B <sup>1,2</sup>	10 µg
<sup>1</sup> Produs pe celule de drojdie ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	modificate prin tehnica ADN recombinant
<sup>2</sup> Adsorbit pe hidroxid de aluminiu, hidratat	Total: 0,25 mg Al <sup>3+</sup>

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

Suspensie albă, tulbure după agitare; în timpul păstrării, conținutul prezintă un depozit fin alb și un supernatant limpede, incolor.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

ENGERIX B este indicat pentru imunizarea activă împotriva infecției cu virusul hepatitei B (VHB) a subiecților neimunizați față de infecțiile produse de toate subtipurile cunoscute de VHB. Categoriile populaționale care urmează să fie imunizate sunt stabilite pe baza recomandărilor oficiale.

Este de așteptat ca hepatita D să fie de asemenea prevenită prin imunizarea cu ENGERIX B având în vedere că hepatita D (cauzată de virusul delta), nu poate apărea în absența infecției hepatice de tip B.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza de 10 µg (în 0,5 ml suspensie) este recomandată administrării la subiecți cu vârsta de până la 15 ani (inclusiv), inclusiv la nou-născuți.

În condiții normale, doza de 20µg/ml (în 1 ml suspensie) este indicată pentru subiecți cu vârsta de 16 ani și peste.

Totuși, vaccinul de 20 µg poate fi administrat subiecților de 11 ani până la 15 ani (inclusiv) sub forma unei scheme de două doze, atunci când există un risc scăzut de infecție cu virusul hepatitei B în timpul programului de vaccinare și în condițiile în care se poate asigura schema completă de vaccinare (vezi pct. 5.1 și RCP-ul ENGERIX B 20 µg).

## Scheme de imunizare primară

- *Subiecți cu vârsta de până la 15 ani (inclusiv):*

Pot fi utilizate două scheme de imunizare primară:

Schema de 0, 1 și 6 luni care conferă o protecție optimă la 7 luni și determină apariția unui titru mai înalt de anticorpi anti-HBs.

Schema de imunizare accelerată la 0, 1 și 2 luni, care conferă protecție mai rapidă și pentru care este de așteptat o complianță mai bună a pacienților. La 12 luni se administrează a patra doză pentru a asigura o protecție pe termen lung dat fiind faptul că titrurile de anticorpi după administrarea celei de a treia doze sunt mai scăzute decât cele obținute prin schema de imunizare 0, 1, 6 luni. La sugari, această schemă permite administrarea simultană a vaccinului hepatitic B odată cu vaccinuri specifice copilăriei.

- *Pacienți cu insuficiență renală inclusiv pacienți hemodializați:*

Pacienții cu insuficiență renală, inclusiv pacienții hemodializați, au un răspuns imun redus la administrarea vaccinurilor antihepatitice B. Se poate utiliza schema de imunizare la 0, 1, 2 și 12 luni sau schema de 0, 1 și 6 luni cu ENGERIX B (10 µg). Pe baza experiențelor anterioare la adulți, vaccinarea cu o doză mai mare de antigen poate determina îmbunătățirea răspunsului imun. Se va lua în considerație testarea serologică după administrarea unei scheme complete de ENGERIX B. Poate fi necesară administrarea unor doze adiționale de vaccin, pentru asigurarea unui titru protector de anticorpi >10 UI/l.

- *Expunere cunoscută sau prezumtivă la VHB:*

În condițiile expunerii recente la VHB, de exemplu înțepare cu ac contaminat, prima doză de ENGERIX B se poate administra simultan cu imunoglobulină specifică antihepatită B, în locuri separate de administrare (vezi pct. 4.5). Va fi recomandată schema de imunizare 0, 1, 2, 12 luni.

- *Nou-născuți din mame purtătoare de VHB:*

Imunizarea cu ENGERIX B (10µg) a noilor născuți începe la naștere cu utilizarea a două scheme de imunizare, fie 0, 1, 2, 12 luni sau 0, 1, 6 luni; totuși, prima schemă de imunizare conferă o protecție mai rapidă. Când este posibil, se va administra simultan imunoglobulină specifică anti-hepatită B în locuri separate de administrare, pentru creșterea titrului protector.

Aceste scheme de imunizare pot fi ajustate, conform practicilor locale de imunizare cu alte vaccinuri recomandate în perioada copilăriei.

## Doza de rapel

Nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoși, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară.

Pentru anumite categorii de subiecți sau pacienți expuși în mod particular unui risc crescut de a contacta VHB (de exemplu, pacienți hemodializați sau imunocompromiși) se recomandă o atenție deosebită, pentru a se asigura că titrul de anticorpi rămâne peste nivelul protector acceptat de 10 UI/l. Pentru aceste categorii se recomandă testarea post vaccinare la fiecare 6 -12 luni.

Se vor avea în vedere, de asemenea, programele oficiale de vaccinare care recomandă în mod curent, doza de rapel.

## Utilizarea altor vaccinuri hepatitice B

Vezi pct. 4.5. "Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune".

## **Mod de administrare**

ENGERIX B trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană la copii sau în regiunea anterolaterală a coapsei la nou-născuți, sugari și copii mici.

În mod excepțional, vaccinul poate fi administrat subcutanat, la pacienții cu trombocitopenie sau cu alte tulburări de coagulare.

### **4.3 Contraindicații**

ENGERIX B nu trebuie administrat subiecților cu hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre componentele vaccinului sau celor care au prezentat fenomene de hipersensibilitate, după o administrare anterioară de ENGERIX B.

Similar altor vaccinuri, administrarea de ENGERIX B trebuie amânată în cazul subiecților cu boli febrile acute severe. Prezența unei infecții minore nu constituie o contraindicație pentru vaccinare.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Din cauza perioadei lungi de incubație a hepatitei B, este posibil ca la momentul imunizării să existe o infecție nerecunoscută. În această situație, vaccinul nu poate preveni hepatita B.

Vaccinul nu previne hepatita produsă de alți agenți patogeni cunoscuți pentru tropismul hepatic, de exemplu virusul hepatitei A, C sau E.

Similar oricărui vaccin, răspunsul imun protector poate să nu apară la toți subiecții cărora li s-a administrat vaccinul.

Răspunsul imun la vaccinurile hepatitice B poate fi redus în corelație cu anumiți factori, cum sunt vârsta înaintată, sexul masculin, obezitatea, fumatul și calea de administrare, alte boli cronice. Se va lua în considerare testarea serologică a subiecților la risc, privind imunizarea după administrarea unei scheme complete de ENGERIX B. În cazul subiecților la care este posibil un răspuns mai slab la vaccinul hepatitic B, pot fi necesare doze suplimentare.

Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice, cu infecție HIV sau purtători de hepatită C, nu trebuie excluși de la vaccinarea anti-hepatită B. Vaccinul se poate recomanda în aceste cazuri, datorită faptului că infecția cu VHB poate fi severă la acești pacienți: necesitatea vaccinării anti-hepatită B trebuie evaluată de către medic, de la caz la caz.

În cazul pacienților infectați HIV, pacienților hemodializați, și a persoanelor cu sistem imunitar deficitar, este posibil ca, după vaccinarea primară, să nu se obțină un titru adecvat de anticorpi anti-HBs, la acești pacienți putând fi necesare doze suplimentare de vaccin.

ENGERIX B nu trebuie administrat în regiunea gluteală sau intradermic, aceste moduri de administrare determinând un răspuns imun mai slab.

În nici un caz, ENGERIX B nu se va administra intravenos.

Tiomersalul (un compus organomercuric) a fost utilizat în procesul de fabricație al acestui vaccin și poate fi prezent în urme în compoziția produsului finit. Ca urmare, pot apărea reacții de sensibilizare.

Similar celorlalte vaccinuri injectabile, trebuie să existe o supraveghere medicală adecvată, având la îndemână toate mijloacele necesare pentru rara eventualitate a unei reacții anafilactice consecutive administrării vaccinului.

În cazul administrării seriilor de vaccinare primară la prematuri, născuți la mai puțin de 28 de săptămâni de sarcină, și, în special, la cei cu antecedente de imaturitate a aparatului respirator, trebuie luate în considerare riscul potențial de apariție a apneei și monitorizarea funcției respiratorii timp de 48-72 ore.

Vaccinarea nu trebuie evitată sau amânată, deoarece, la acest grup de nou-născuți, beneficiul vaccinării este mare.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea simultană de ENGERIX B și o doză standard de imunoglobulină specifică anti-VHB (Ig HB) nu determină un titru mai scăzut de anticorpi anti-HBs, dacă administrarea se face în locuri diferite.

ENGERIX B poate fi administrat concomitent cu următoarele vaccinuri: *Haemophilus influenzae tip B*, BCG, hepatitic A, poliomielitice, rujeolic, urlian, rubeolic, difteric, tetanic, pertussis.

ENGERIX B poate fi administrat concomitent cu vaccinul papilomavirus uman (HPV).

Administrarea ENGERIX B în același timp cu Cervarix (vaccin HPV) nu a arătat nicio interferență clinică relevantă a răspunsului în anticorpi la antigenele HPV. Mediile geometrice ale concentrațiilor de anticorpi anti-HBs au fost mai mici în cazul administrării concomitente, dar relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută, deoarece ratele de seroprotecție rămân nemodificate. Proporția de subiecți care au prezentat anticorpi anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml a fost de 97,9% în cazul vaccinării concomitente și de 100% în cazul vaccinării doar cu ENGERIX B.

Diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite.

ENGERIX B poate fi folosit fie pentru completarea schemei de vaccinare primară începută cu un vaccin derivat din plasmă sau cu alte vaccinuri hepatitice B recombinante, fie ca rapel în cazul în care schema de imunizare primară s-a realizat fie cu vaccin hepatitic B derivat plasmatic sau obținut prin inginerie genetică.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Efectul Ag HBs asupra dezvoltării fetale nu a fost evaluat.

Totuși, ca și în cazul tuturor vaccinurilor virale inactivate, este de așteptat ca ENGERIX B să nu afecteze dezvoltarea fetală. ENGERIX B se administrează în cursul sarcinii doar când este absolut necesar și când există un raport avantajos al beneficiului terapeutic matern scontat față de posibilul risc fetal.

##### **Alăptarea**

Efectul asupra sugarilor alimentați la sân și ale căror mame au fost vaccinate cu ENGERIX B, nu a fost evaluat în studiile clinice, astfel încât informațiile legate de excreția vaccinului în laptele matern nu sunt disponibile.

Nu a fost stabilită nici o contraindicație.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Anumite efecte adverse menționate la pct.4.8. “Reacții adverse” pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma utilizării formulării cu și fără conținut de tiomersal a Engerix B.

#### **Studii clinice**

În cadrul unui studiu clinic efectuat cu formularea fără tiomersal, incidența durerii, a eritemului, edemului, somnolenței, iritabilității, pierderii apetitului alimentar și febrei a fost comparabilă cu incidența observată în cadrul studiilor clinice efectuate cu formulările cu conținut de tiomersal ale vaccinului.

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe date obținute de la mai mult de 5329 de subiecți monitorizați în cadrul a 23 de studii clinice.

Frecvența reacțiilor este raportată după cum urmează:

Foarte frecvente:	( $\geq 1/10$ )
Frecvente:	( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )
Mai puțin frecvente:	( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )
Rare:	( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
Foarte rare:	( $< 1/10000$ )

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

Rare: limfadenopatie

#### **Tulburări ale sistemului nervos**

Foarte frecvente: cefalee

Frecvente: somnolență

Mai puțin frecvente: amețeli

Rare: parestezie

#### **Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente: simptome gastro-intestinale (cum sunt greață, vărsături, diaree, dureri abdominale)

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Rare: urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii

#### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Mai puțin frecvente: mialgie

Rare: artralgie

#### **Tulburări metabolice și de nutriție**

Frecvente: pierderea apetitului alimentar

#### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Foarte frecvente: durere și eritem la nivelul locului de administrare, oboseală

Frecvente: febră ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), stare generală de rău, edem la locul injectării, reacție la locul injectării (cum este indurația)

Mai puțin frecvente: simptome asemănătoare gripei

#### **Tulburări psihice**

Foarte frecvente: iritabilitate

#### **Supraveghere după punerea pe piață**

##### **Tulburări hematologice și limfatice**

Trombocitopenie

##### **Tulburări ale sistemului nervos**

Encefalită, encefalopatie, convulsii, paralizie, nevrite (inclusiv sindrom Guillain-Barré, nevrită optică și scleroză multiplă), neuropatii, hipoestezie

**Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Apnee la nou-născuții prematuri, cu vârstă foarte mică ( $\leq 28$  săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4).

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Eritem multiform, edem angioneurotic, lichen plan

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Artrită, slăbiciune musculară

**Infecții și infestări**

Meningită

**Tulburări vasculare**

Vasculită, hipotensiune arterială

**Tulburări ale sistemului imunitar**

Anafilaxie, reacții alergice incluzând reacții anafilactoide și reacții care mimează boala serului

## 4.9 Supradozaj

În timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate cazuri de supradozaj. Reacțiile adverse raportate în caz de supradozaj au fost similare cu cele raportate în cazul administrării normale a vaccinului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

*Grupa farmacoterapeutică:* vaccin antihepatitic recombinant, codul ATC: J07BC01

ENGERIX B induce apariția de anticorpi specifici umorali împotriva Ag HBs (anticorpi anti-HBs). O concentrație de anticorpi anti-HBs de peste 10 UI/l corespunde unei protecții efective față de infecția cu VHB.

#### Eficacitate protectivă

*La grupele cu risc:*

Datele epidemiologice au demonstrat o eficacitate protectivă între 95% și 100% la nou-născuți, copii și adulții cu risc.

O eficacitate protectivă de 95% a fost demonstrată la nou-născuții provenind din mame Ag HBe- pozitive și vaccinați conform schemelor 0, 1, 2 și 12 sau 0, 1 și 6 luni, fără administrarea concomitentă de imunoglobulină specifică la naștere. Administrarea simultană de imunoglobulină specifică și vaccin la naștere a crescut eficacitatea protecției la 98%.

*La subiecții sănătoși cu vârsta până la 15 ani (inclusiv):*

Tabelul de mai jos rezumă ratele de seroprotecție (procentele de subiecți cu concentrații de anticorpi anti-HBs de peste 10 UI/l) obținute în cadrul studiilor clinice utilizând diferite scheme de administrare detaliate în secțiunea Doze:

Populație	Schemă de administrare	Rata de seroprotecție
Subiecți sănătoși cu vârsta până la 15 ani (inclusiv)	0, 1, 6 luni	La luna 7: $\geq 96\%$

	0, 1, 2 – 12 luni	La luna 1: 15 % La luna 3: 89 % La luna 13: 95,8 %
--	-------------------	--

Datele din tabelul de mai sus au fost generate utilizând formularea cu tiomersal a vaccinurilor. Două studii clinice suplimentare realizate cu formularea curentă a ENGERIX B, care nu conține tiomersal, în rândul sugărilor și adulților sănătoși, înregistrează rate de seroprotecție similare, comparabile cu cele ale formulării anterioare, cu tiomersal, a ENGERIX B.

*La subiecții sănătoși cu vârste cuprinse între 11 ani și 15 ani (inclusiv):*

Ratele de seroprotecție (respectiv procentul de subiecți cu titru de anticorpi anti-HBs de peste 10 UI/l) obținute în cadrul unui studiu comparativ cu două scheme de administrare și doze diferite la subiecți cu vârste cuprinse între 11 ani și 15 ani (inclusiv) au fost evaluate până la 66 de luni după administrarea primei doze în cadrul schemei de imunizare primară și sunt prezentate în tabelul de mai jos:

<b>Grupuri de vaccinare</b>	<b>Anti-HBs Luna 2 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 6 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 7 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 30 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 42 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 54 RS (%)</b>	<b>Anti-HBs Luna 66 RS (%)</b>
<b>Engerix B 10μg (schema 0, 1, 6 luni)</b>	55,8	87,6	98,2	96,9	92,5	94,7	91,4
<b>Engerix B 20μg (schema 0, 6 luni)</b>	11,3	26,4	96,7	87,1	83,7	84,4	79,5

Aceste date demonstrează că o schemă de vaccinare primară cu ENGERIX B induce anticorpi anti-HBs circulanți cu persistență de cel puțin 66 de luni. După finalizarea schemei primare de vaccinare, la fiecare interval de timp desemnat nu există diferențe semnificative clinic în cadrul ratelor de seroprotecție când se compară cele 2 grupuri de vaccinare. Întrădevăr, tuturor subiecților incluși în ambele grupuri de vaccinare (inclusiv subiecții cu concentrații de anticorpi anti-HBs < 10 UI/l) le-a fost administrată o doză de provocare la 72 până la 78 de luni după finalizarea schemei de vaccinare primară. La o lună după administrarea dozei de provocare, toți subiecții au prezentat un răspuns anamnestic la doza de provocare și au arătat a fi seroprotejați (respectiv concentrații de anticorpi anti-HBs de peste 10 UI/l). Aceste date sugerează că protecția împotriva virusului hepatitic B încă poate fi asigurată prin intermediul memoriei imune la toți subiecții care au răspuns schemei de vaccinare primare dar au pierdut nivelul de seroprotecție al anticorpilor anti-HBs.

Reducerea incidenței carcinomului hepatocelular la copii:

S-a demonstrat o relație evidentă între infecția cu hepatită B și incidența carcinomului hepatocelular (HCC).

Prevenirea hepatitei B prin vaccinare a dus la reducerea incidenței de HCC așa cum s-a observat în Taiwan, la copii cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile de farmacocinetică nu sunt necesare pentru vaccinuri.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță corespund cerințelor OMS.

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

2-fenoxietanol  
Hidroxid de aluminiu  
Clorură de sodiu  
Fosfat disodic dihidrat  
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilități

ENGERIX B nu trebuie amestecat cu alte vaccinuri.

## 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.  
A se arunca vaccinul care a fost congelat.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Engerix B este disponibil în următoarele variante de ambalaj:

Flacon multidoză din sticlă incoloră a 2,5 ml suspensie injectabilă (5 doze) în următoarea variantă de ambalaj: ambalaj cu 50 flacoane.

Flacon multidoză din sticlă incoloră a 5 ml suspensie injectabilă (10 doze) în următoarea variantă de ambalaj: ambalaje cu 50 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În timpul păstrării, conținutul poate prezenta un depozit fin alb cu un supernatant limpede, incolor.

După agitare, vaccinul este ușor opac.

Înainte de administrare, vaccinul trebuie examinat vizual pentru a decela orice particulă străină și/sau modificare a culorii. În cazul prezenței oricărui alt aspect, vaccinul se aruncă.

Vaccinul trebuie administrat imediat după deschidere.

Orice produs neutilizat sau reziduu se distruge conform reglementărilor locale în vigoare

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.,  
89, Rue de l'Institut 1330, Rixensart  
Belgia

## 8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

133/2007/01-02

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Iunie 2007

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2011