

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 20 microgrammi/1 ml

Per il flaconcino:

Sospensione iniettabile

Per la siringa pre-riempita:

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

Vaccino (rDNA) dell'epatite B, (adsorbito) (HBV)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

antigene di superficie del virus dell'epatite B<sup>1,2</sup> 20 microgrammi

<sup>1</sup> Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato

Totale: 0,50 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante su cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae*)

Per la lista completa degli eccipienti vedere sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Per il flaconcino:

Sospensione iniettabile.

Per la siringa pre-riempita:

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

La sospensione è bianca torbida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ENGERIX B è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causata da tutti i sottotipi conosciuti nei soggetti non immuni a partire dai 16 anni di età.

Le categorie di popolazione da immunizzare vengono determinate in base alle raccomandazioni ufficiali. Si prevede che anche l'epatite D sia prevenuta tramite l'immunizzazione con ENGERIX B, in quanto l'epatite D (causata dall'agente delta) non si verifica in assenza di infezione da epatite B.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Dosaggio*

ENGERIX B (20 µg/1 ml) è da utilizzarsi in soggetti dai 16 anni in su. ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) è da utilizzarsi in soggetti di età fino ai 15 anni compresi.

Tuttavia ENGERIX B (20 µg/1 ml) può anche essere utilizzato nei soggetti dagli 11 fino ai 15 anni inclusi come schedula a 2 dosi, nelle situazioni in cui esiste un basso rischio di infezione da epatite B durante il ciclo vaccinale, e laddove si può assicurare il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione (vedere di seguito e sezione 5.1).

##### *Schedule di immunizzazione primaria*

- Soggetti dai 16 anni in su:

Si raccomandano 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula a 0, 1, 6 mesi che dà una protezione ottimale al settimo mese e che produce elevate concentrazioni anticorpali.

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0, 1 e 2 mesi che conferirà una protezione più rapida e che si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Con questa schedula, una quarta dose deve essere somministrata a 12 mesi in modo da assicurare una protezione a lungo termine dal momento che le concentrazioni anticorpali ottenute dopo la terza dose sono inferiori a quelle ottenute con la schedula a 0, 1, 6 mesi.

- Soggetti dai 18 anni in su:

Eccezionalmente negli adulti quando è richiesta una induzione della protezione ancora più rapida, ad esempio persone che devono recarsi in aree con alta endemicità e che iniziano un ciclo di vaccinazione contro l'epatite B entro un mese prima della partenza, può essere utilizzata una schedula di 3 iniezioni intramuscolari somministrate a 0, 7 e 21 giorni. Quando si applica questa schedula, si raccomanda una quarta dose 12 mesi dopo la prima dose.

- Soggetti dagli 11 ai 15 anni inclusi:

ENGERIX B (20 µg/1 ml) può essere somministrato in soggetti dagli 11 fino ai 15 anni inclusi secondo una schedula a 0, 6 mesi.

Tuttavia, in questo caso, la protezione contro le infezioni da epatite B può non essere ottenuta fino a dopo la somministrazione della seconda dose (vedere sezione 5.1). Pertanto questa schedula deve essere utilizzata solamente quando esiste un basso rischio di infezione da epatite B durante il ciclo vaccinale e quando può essere assicurato il completamento del ciclo di vaccinazione a due dosi. Se entrambe le condizioni non possono essere assicurate (per esempio pazienti in corso di emodialisi, viaggiatori verso regioni endemiche e persone a stretto contatto con soggetti infetti), deve essere utilizzata la schedula a tre dosi o la schedula accelerata di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml).

- Pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in corso di emodialisi dai 16 anni in su:

Per pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in ciclo di emodialisi la schedula di immunizzazione primaria è di quattro dosi doppie (2 x 20 µg) alla data di inizio, ad 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dalla data della prima dose. La schedula di immunizzazione deve essere adattata allo scopo di assicurare che le concentrazioni anticorpali anti-HBs rimangano uguali o al di sopra del livello di protezione stabilito di 10 UI/l.

- Esposizione nota o presunta ad HBV:

In circostanze nelle quali si sia verificata di recente l'esposizione ad HBV (es: puntura con un ago contaminato) la prima dose di ENGERIX B può essere somministrata contemporaneamente ad Immunoglobuline specifiche anti epatite B (HBIG) che tuttavia devono essere somministrate in un diverso sito di iniezione (vedere sezione 4.5). In questi casi, deve essere consigliata la schedula di immunizzazione a 0, 1, 2 e 12 mesi.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale.

#### *Dose di richiamo (booster)*

I dati attualmente disponibili non supportano la necessità di una vaccinazione di richiamo in soggetti immunocompetenti che hanno risposto ad un ciclo di immunizzazione primario completo (Lancet 2000, 355:561).

Tuttavia, dosi di richiamo devono essere somministrate in soggetti immunocompromessi (es: soggetti con insufficienza renale cronica, pazienti in corso di emodialisi, soggetti HIV positivi) allo scopo di mantenere concentrazioni anticorpali anti-HBs uguali o al di sopra del livello di protezione riconosciuto pari a 10 UI/l.

Per questi soggetti immunocompromessi si consiglia di effettuare il test sui livelli anticorpali ogni 6-12 mesi.

Devono essere prese in considerazione le raccomandazioni nazionali sulle vaccinazioni di richiamo.

*Interscambiabilità dei vaccini per l'epatite B*

Vedere sezione 4.5.

#### Modo di somministrazione

ENGERIX B deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o con disturbi della coagulazione.

### **4.3 Controindicazioni**

ENGERIX B non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, o a soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità a seguito di precedenti somministrazioni di ENGERIX B.

Come con altri vaccini, la somministrazione di ENGERIX B deve essere posticipata in soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni minori, comunque, non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Dato il lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che infezioni non riconosciute siano presenti al momento dell'immunizzazione. In questi casi, il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene le infezioni causate da altri patogeni noti per infettare il fegato quali i virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E. Come con qualsiasi altro vaccino, può non essere indotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati.

E' stato osservato che un certo numero di fattori può ridurre la risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B. Questi fattori includono l'età avanzata, il sesso maschile, l'obesità, il fumo, la via di somministrazione e alcune malattie croniche sottostanti. Test sierologici devono essere presi in considerazione in quei soggetti che possono essere a rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di ENGERIX B.

In soggetti che non rispondono o che hanno avuto una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere preclusa in pazienti affetti da malattie croniche del fegato o con infezione da HIV o portatori di epatite C. Si consiglia il vaccino in quanto l'infezione da HBV in questi pazienti può essere grave: perciò la vaccinazione contro l'epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti in corso di emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, possono non essere raggiunte concentrazioni anticorpali anti-HBs adeguate, dopo un ciclo di immunizzazione primario; perciò tali pazienti possono richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino.

ENGERIX B non deve essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto ciò può condurre ad una più bassa risposta immunitaria.

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

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere prontamente disponibile in caso si verificano rare reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

La somministrazione simultanea di ENGERIX B e di una dose standard di HBIg non porta a diminuzione delle concentrazioni anticorpali anti-HBs se somministrate in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con vaccini per BCG, epatite A, polio, morbillo, parotite, rosolia, difterite e tetano.

ENGERIX B può essere somministrato contemporaneamente con il vaccino contro il Papilloma Virus Umano (HPV).

La somministrazione contemporanea di ENGERIX B con Cervarix (vaccino HPV) non ha mostrato di dar luogo ad interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale agli antigeni HPV. Le medie geometriche delle concentrazioni anticorpali anti-HBs erano inferiori in caso di co-somministrazione, ma il significato clinico di questa osservazione non è noto dal momento che i tassi di siero protezione rimangono immutati. La proporzione dei soggetti che raggiungevano concentrazioni anti-HBs  $\geq$  10mUI/ml era il 97,9% nel caso della vaccinazione concomitante ed il 100% quando ENGERIX B veniva somministrato da solo.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

ENGERIX B può essere utilizzato per completare un ciclo di vaccinazione primaria iniziato sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, sia con altri vaccini preparati tramite ingegneria genetica, o se si desidera somministrare una dose di richiamo può essere somministrato a soggetti che hanno ricevuto una precedente immunizzazione primaria sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, sia con altri vaccini preparati tramite ingegneria genetica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

L'effetto di HBsAg sullo sviluppo del feto non è stato valutato.

Tuttavia, come con tutti i vaccini virali inattivati, non sono da attendersi effetti sul feto. ENGERIX B deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario e quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi per il feto.

#### Allattamento al seno

L'effetto sui bambini in allattamento al seno le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B non è ancora stato valutato in studi clinici poiché non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno. Non sono state stabilite controindicazioni.

#### Fertilità

ENGERIX B non è stato valutato in studi di fertilità.

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

ENGERIX B non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di seguito illustrato è basato su dati provenienti da 5.329 soggetti in 23 studi.

La formulazione attuale di ENGERIX B non contiene tiomersale (composto organo mercuriale). I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in seguito all'uso sia di formulazioni contenenti tiomersale che di formulazioni che ne sono prive.

In uno studio clinico condotto con la formulazione corrente (formulazione priva di tiomersale), l'incidenza di dolore, rossore, gonfiore, affaticamento, gastroenterite, cefalea e febbre, era comparabile all'incidenza osservata in studi clinici condotti con le precedenti formulazioni del vaccino contenenti tiomersale.

Elenco delle reazioni avverse

Le frequenze per dose sono definite come segue:

Molto comune: ( $\geq 1/10$ )  
Comune: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )  
Non comune: ( $\geq 1/1\ 000$  e  $< 1/100$ )  
Raro: ( $\geq 1/10\ 000$  e  $< 1/1\ 000$ )  
Molto raro: ( $< 1/10\ 000$ )

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
<b>Studi clinici</b>		
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	Raro	Linfoadenopatia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Comune	Perdita di appetito
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Molto comune	Irritabilità
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Comune	Sonnolenza, Cefalea
	Non comune	Vertigini
	Raro	Parestesia
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Comune	Sintomi gastrointestinali (quali nausea, vomito, diarrea, dolori addominali)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Raro	Orticaria, prurito, rash
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo</u>	Non comune	Mialgia
	Raro	Artralgia

<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Molto comune	Dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Febbre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), malessere, gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (come indurimento)
	Non comune	Malattie simil influenzali
<b>Sorveglianza Post-marketing</b>		
<u>Infezioni ed infestazioni</u>		Meningite
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		Trombocitopenia
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>		Anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e sindromi simil-malattia da siero
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Encefalite, encefalopatia, convulsioni, paralisi, neurite (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), neuropatia, ipoestesia
<u>Patologie Vascolari</u>		Vasculiti, ipotensione
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Eritema multiforme, edema angioneurotico, lichen planus
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo</u>		Artrite, debolezza muscolare

In uno studio di confronto condotto in soggetti con età dagli 11 ai 15 anni compresi, l'incidenza dei sintomi locali e generali sollecitati, riportati dopo un regime a due dosi di ENGERIX B (20  $\mu\text{g}/1\text{ ml}$ ) è risultato complessivamente simile a quanto riportato dopo il regime standard a tre dosi di ENGERIX B (10  $\mu\text{g}/0,5\text{ ml}$ ).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Casi di sovradosaggio sono stati riportati durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati a seguito di sovradosaggio erano simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria Farmacoterapeutica: Vaccino Epatite B, codice ATC: J07BC01**

#### Meccanismo d'azione

ENGERIX B induce la formazione di specifici anticorpi umorali contro l'HBsAg (anticorpi anti-HBs). Concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 10\text{ UI/l}$  sono correlate alla protezione dall'infezione da HBV.

### Effetti farmacodinamici

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

- Soggetti sani a partire dai 16 anni di età:

La tabella sotto riportata riassume i tassi di sieroprotezione (cioè le percentuali di soggetti con concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 10$  UI/l) ottenuti in studi clinici con ENGERIX B 20  $\mu$ g/1 ml somministrato in accordo con le differenti schedule menzionate nella sezione 4.2:

<u>Popolazione</u>	<u>Schedule</u>	<u>Tassi di sieroprotezione</u>
Soggetti sani dai 16 anni in su	0, 1, 6 mesi	al 7° mese: $\geq 96\%$
	0, 1, 2 – 12 mesi	al 1° mese: 15% al 3° mese: 89% al 13° mese: 95,8%
Soggetti sani dai 18 anni in su	0, 7, 21 giorni – 12 mesi	Al 28° giorno: 65,2% Al 2° mese: 76% Al 13° mese: 98,6%

I dati riportati nella tabella sono stati ottenuti con i vaccini contenenti tiomersale. Due studi clinici supplementari condotti su bambini e adulti sani, con la formulazione corrente di ENGERIX B, che non contiene tiomersale, mostrano tassi di sieroprotezione simili rispetto alle precedenti formulazioni di ENGERIX B contenenti tiomersale.

- Soggetti sani di età compresa fra gli 11 ed i 15 anni compresi:

I tassi di sieroprotezione ottenuti con i due dosaggi e le due schedule differenti autorizzate in soggetti di età compresa fra gli 11 ed i 15 anni compresi sono stati valutati fino a 66 mesi dopo la prima dose della vaccinazione primaria e vengono presentati nella Tabella a seguire (coorte ATP per l'efficacia):

<b>Schedula di vaccinazione</b>	<b>Mesi dopo la prima dose del vaccino:</b>						
	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	<b>42</b>	<b>54</b>	<b>66</b>
	<b>Percentuale di sieroprotezione</b>						
ENGERIX B (10 $\mu$ g/0,5 ml) (0, 1, 6 mesi)	55,8 %	87,6 %	98,2 %*	96,9 %	92,5 %	94,7 %	91,4 %
ENGERIX B (20 $\mu$ g/1 ml) (0, 6 mesi)	11,3 %	26,4 %	96,7 %*	87,1 %	83,7 %	84,4 %	79,5 %

\* Al 7° mese, il 97,3% e l'88,8% dei soggetti con età dagli 11 a 15 anni vaccinati con ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) (schedula a 0, 1, 6 mesi) o ENGERIX B (20  $\mu$ g/1 ml) (schedula a 0, 6 mesi) rispettivamente hanno sviluppato concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml. Le Medie Geometriche delle Concentrazioni anticorpali (GMC) risultavano essere 7 238 mUI/ml e 2 739 mUI/ml rispettivamente.

Tutti i soggetti in entrambi i gruppi di vaccinazione (N=74) hanno ricevuto una dose "challenge" da 72 a 78 mesi dopo la vaccinazione primaria. Un mese dopo, tutti i soggetti hanno sviluppato una risposta anamnestica con un aumento delle GMC di 108 e 95 volte rispettivamente nelle schedule vaccinali a 2

e 3 dosi, tra prima e dopo il “challenge”, ed è stato dimostrato che erano siero protetti. Questi dati suggeriscono che è stata indotta una memoria immunitaria in tutti i soggetti che hanno risposto alla vaccinazione primaria, anche fra coloro che avevano perso la sieroprotezione al mese 66.

- Pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti sottoposti ad emodialisi:

Sono stati valutati i tassi di sieroprotezione in soggetti a partire dai 16 anni con insufficienza renale, inclusi i pazienti in emodialisi, dopo 3 e 7 mesi dalla prima dose di vaccino; i risultati sono presentati nella tabella riportata di seguito:

Età (anni)	Schedula	Tasso di sieroprotezione
16 e oltre	0, 1, 2, 6 mesi (2 x 20 µg)	Al 3° mese: 55,4 % al 7° mese: 87,1 %

- Pazienti con diabete di tipo II:

Sono stati valutati i tassi di sieroprotezione in soggetti a partire dai 20 anni di età con diabete di tipo II dopo un mese dall'ultima dose della vaccinazione primaria; i risultati sono presentati nella tabella riportata di seguito:

Età (anni)	Schedula	Tasso di siero protezione al 7° mese
20-39	0, 1, 6 mesi (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
≥ 60		58,2 %

Riduzione dell'incidenza del carcinoma epatocellulare nei bambini:

E' stato dimostrato un chiaro legame tra l'infezione da epatite B e il manifestarsi di carcinoma epatocellulare (HCC). La prevenzione dell'epatite B tramite vaccinazione porta ad una riduzione dell'incidenza dell'HCC come osservato nei bambini tra i 6 ed i 14 anni di Taiwan.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza soddisfano i requisiti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

sodio cloruro,  
sodio fosfato dibasico diidrato,  
sodio diidrogeno fosfato,  
acqua per preparazioni iniettabili.  
Per l'adsorbente vedere sezione 2.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

I dati di stabilità indicano che ENGERIX B è stabile a temperature fino 37°C per 3 giorni o fino a 25°C per 7 giorni. Questi dati hanno il solo scopo di guidare gli operatori sanitari in caso di temporanea escursione termica.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro di tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica), e cappuccio in gomma.

Confezioni da 1 e 10 con o senza aghi.

1 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica). Confezioni da 1, 10, 25 o 100 flaconi.

Il cappuccio e il tappo a stantuffo della siringa preriempita sono prodotti con gomma sintetica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

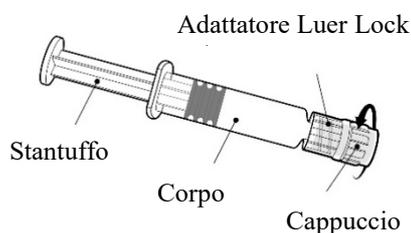
### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione, il contenuto può presentare un fine deposito bianco con un surnatante chiaro, limpido. Dopo averlo agitato, il vaccino appare leggermente opaco.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per riscontrare la presenza di particelle estranee e/o di un aspetto fisico anomalo. Nel caso di riscontro di una delle due condizioni, non somministrare il vaccino.

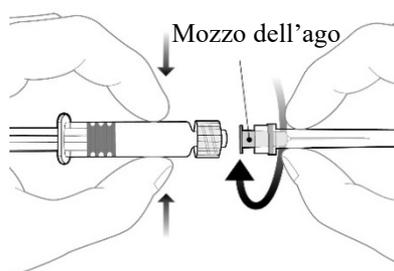
Il contenuto di una confezione monodose deve essere interamente prelevato e utilizzato immediatamente.

## Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart (Belgio)

Telefono: +32 (0)2 656 8111

Fax: +32 (0)2 656 8000

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

AIC 026653016: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" 1 flaconcino monodose + 1 siringa monouso

AIC 026653028: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" 1 flaconcino monodose

AIC 026653030: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" 10 flaconcini monodose + 10 siringhe monouso in confezione separata

AIC 026653042: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" 25 flaconcini monodose + 25 siringhe monouso in confezione separata

AIC 026653079: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" siringa preriempita

AIC 026653081: "20 mcg/1 ml sosp iniettabile" 10 siringhe preriempite

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

1 flaconcino con siringa monouso	18 settembre 1987 / Dicembre 2011
1 flaconcino	18 settembre 1987 / Dicembre 2011
10 flaconcini con siringhe monouso in confezione separata	18 settembre 1987 / Dicembre 2011
25 flaconcini con siringhe monouso in confezione separata	18 settembre 1987 / Dicembre 2011
1 siringa preriempita	11 dicembre 1998 / Dicembre 2011
10 siringhe preriempite	11 dicembre 1998 / Dicembre 2011

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

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENGERIX B 10 microgrammi/0,5 ml

Per il flaconcino:

Sospensione iniettabile

Per la siringa pre-riempita:

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

Vaccino (rDNA) dell'epatite B, (adsorbito) (HBV)

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

antigene di superficie del virus dell'epatite B<sup>1, 2</sup>

10 microgrammi

<sup>1</sup> Adsorbito su idrossido di alluminio, idrato

Totale: 0,25 milligrammi Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante su cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae*)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Per il flaconcino:

Sospensione iniettabile.

Per la siringa pre-riempita:

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita

La sospensione è bianca torbida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) è indicato nei neonati, lattanti, bambini e adolescenti fino a 15 anni di età inclusi per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causata da tutti i sottotipi conosciuti nei soggetti non immuni.

Le categorie di popolazione da immunizzare vengono determinate in base alle raccomandazioni ufficiali. Ci si può attendere che anche l'epatite D sia prevenuta tramite l'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg/0,5 ml), in quanto l'epatite D (causata dall'agente delta) non si verifica in assenza di infezione da epatite B.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosaggio

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) è da utilizzarsi in soggetti di età fino ai 15 anni compresi, inclusi i neonati. ENGERIX B (20 µg/1 ml) è da utilizzarsi in soggetti dai 16 anni di età in su.

Tuttavia ENGERIX B (20 µg/1 ml) può anche essere utilizzato nei soggetti dagli 11 fino ai 15 anni inclusi come schedula a due dosi, nelle situazioni in cui esiste un basso rischio di infezione da epatite B

durante il ciclo vaccinale, e laddove si può assicurare il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione (vedere paragrafo 5.1 e Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ENGERIX B 20 µg/1 ml).

#### *Schedule di immunizzazione primaria*

- Soggetti fino ai 15 anni inclusi:

Si possono raccomandare 2 schedule di immunizzazione primaria:

Una schedula a 0, 1, 6 mesi che dà una protezione ottimale al settimo mese e che produce elevate concentrazioni anticorpali.

Una schedula accelerata con immunizzazione a 0, 1 e 2 mesi che conferirà una protezione più rapida e che si prevede porti ad una maggiore compliance del paziente. Con questa schedula, una quarta dose deve essere somministrata a 12 mesi in modo da assicurare una protezione a lungo termine dal momento che le concentrazioni anticorpali ottenute dopo la terza dose sono inferiori a quelle ottenute con la schedula a 0, 1, 6 mesi.

Nei bambini questa schedula permette la somministrazione simultanea del vaccino per l'epatite B con altri vaccini dell'età infantile.

- Pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi:

I pazienti con insufficienza renale, inclusi i pazienti in corso di emodialisi, presentano una risposta immunitaria ridotta ai vaccini per l'epatite B. Possono essere utilizzate sia la schedula a 0, 1, 2 e 12 mesi sia a 0, 1, 6 mesi di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml). In base all'esperienza sugli adulti, una vaccinazione con un dosaggio di antigeni più elevato può aumentare la risposta immunitaria.

Si deve prendere in considerazione l'effettuazione di test sierologici successivamente alla vaccinazione. Può essere necessaria la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino per assicurare un livello di protezione anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml.

- Esposizione nota o presunta ad HBV:

In circostanze nelle quali si sia verificata di recente l'esposizione ad HBV (es: puntura con ago contaminato) la prima dose di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) può essere somministrata contemporaneamente alle Immunoglobuline specifiche anti epatite B (HBIG) che tuttavia devono essere somministrate in un diverso sito di iniezione (vedere sezione 4.5). In questi casi deve essere consigliata la schedula di immunizzazione a 0, 1, 2 e 12 mesi.

- Neonati partoriti da madri portatrici di HBV:

L'immunizzazione con ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) di questi neonati deve iniziare alla nascita, e sono state utilizzate due schedule di immunizzazione. Sia la schedula a 0, 1, 2 e 12 mesi e la schedula a 0, 1 e 6 mesi possono essere usate; tuttavia, la prima schedula fornisce una risposta immunitaria più rapida. Quando disponibili, devono essere somministrate contemporaneamente con ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) immunoglobuline anti epatite B (HBIG) in un sito di iniezione separato poiché ciò può aumentare l'efficacia della protezione.

Queste schedule di immunizzazione possono essere variate secondo la pratica di immunizzazione locale per quanto riguarda l'età raccomandata di somministrazione di altri vaccini per l'infanzia.

#### *Dose di richiamo (booster)*

I dati attualmente disponibili non supportano la necessità di una vaccinazione di richiamo in soggetti immunocompetenti che hanno risposto ad un ciclo di immunizzazione primario completo.

Tuttavia dosi di richiamo devono essere somministrate in soggetti immunocompromessi (es: soggetti con insufficienza renale cronica, pazienti in corso di emodialisi, soggetti HIV positivi) allo scopo di mantenere concentrazioni anticorpali anti-HBs uguali o al di sopra del livello di protezione riconosciuto pari a 10 mUI/ml.

Per questi soggetti immunocompromessi si consiglia di effettuare il test sui livelli anticorpali ogni 6-12 mesi.

Devono essere prese in considerazione le raccomandazioni nazionali sulle vaccinazioni di richiamo.

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

Vedere paragrafo 4.5

#### Modo di somministrazione

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) deve essere iniettato per via intramuscolare nella regione deltoidea nei bambini o nella regione anterolaterale della coscia nei neonati e nei bambini piccoli.

Eccezionalmente il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti affetti da trombocitopenia o con disturbi della coagulazione.

### **4.3 Controindicazioni**

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, o a soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità a seguito di precedenti somministrazioni di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml).

Come con altri vaccini, la somministrazione di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) deve essere posticipata in soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni minori, comunque, non è da considerarsi controindicazione per l'immunizzazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Precauzioni per l'uso

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) non deve essere somministrato nel gluteo o per via intradermica in quanto ciò può condurre ad una inferiore risposta immunitaria.

ENGERIX B (10µg/0,5ml) non deve essere somministrato in nessuna circostanza per via intravascolare.

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento medico deve sempre essere prontamente disponibile in caso si verifichino rare reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

## Protezione

Dato il lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che infezioni non riconosciute siano presenti al momento dell'immunizzazione. In questi casi, il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

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

Come con qualsiasi altro vaccino, può non essere assicurata una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinati.

E' stato osservato che un certo numero di fattori possono ridurre la risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B. Questi fattori includono il sesso maschile, l'obesità, il fumo, la via di somministrazione e alcune malattie croniche sottostanti. Test sierologici devono essere presi in considerazione in quei soggetti che possono essere a rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml).

In soggetti che non rispondono o che hanno avuto una risposta sub ottimale ad un ciclo di vaccinazioni possono essere prese in considerazione dosi aggiuntive di vaccino.

## Popolazione speciale

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere preclusa in pazienti affetti da malattie croniche del fegato o con infezione da HIV o portatori di epatite C. Si consiglia il vaccino in quanto l'infezione da HBV in questi pazienti può essere grave: perciò la vaccinazione contro l'epatite B deve essere valutata dal medico caso per caso. In pazienti con infezione da HIV così come in pazienti con insufficienza renale inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi e in persone con un sistema immunitario compromesso, possono non essere raggiunte concentrazioni anticorpali anti-HBs adeguate, dopo un ciclo di immunizzazione primario; perciò tali pazienti possono richiedere la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino.

## Neonati pretermine

Quando si somministra il ciclo primario di immunizzazione a neonati molto prematuri (nati prima o entro la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione) e in particolare a quelli con una storia pregressa di non maturità delle vie respiratorie, bisogna tenere in considerazione il potenziale rischio di apnea e la necessità di monitorare la respirazione nelle 48-72h successive. La vaccinazione, in questo gruppo di neonati presenta benefici elevati, quindi non deve essere sospesa o ritardata.

## Contenuto di sodio

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione simultanea di ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) e di una dose standard di HBIG non porta a concentrazioni anticorpali anti-HBs inferiori se somministrati in siti di iniezione diversi.

ENGERIX B (10µg/0,5ml) può essere somministrato contemporaneamente a vaccini per *Haemophilus Influenzae b*, BCG, epatite A, polio, morbillo, parotite, rosolia, difterite, tetano e pertosse.

ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) può essere somministrato contemporaneamente al vaccino contro il Papilloma Virus Umano (HPV).

La somministrazione contemporanea di ENGERIX B e di Cervarix (vaccino HPV) non ha mostrato di dar luogo ad interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale agli antigeni HPV. Le medie

geometriche delle concentrazioni anticorpali anti-HBs erano inferiori in caso di co-somministrazione, ma il significato clinico di questa osservazione non è noto dal momento che i tassi di siero protezione rimangono immutati. La proporzione dei soggetti che raggiungevano concentrazioni anti-HBs  $\geq$  10mUI/ml era il 97,9% nel caso della vaccinazione concomitante ed il 100% quando ENGERIX B veniva somministrato da solo.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) può essere utilizzato per completare un ciclo di vaccinazione primaria iniziato sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, che preparati tramite ingegneria genetica, o se si desidera somministrare una dose di richiamo, può essere somministrato a soggetti che hanno ricevuto una precedente immunizzazione primaria sia con vaccini per l'epatite B derivati dal plasma, che preparati tramite ingegneria genetica.

Ci si può aspettare che nei pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o nei pazienti con immunodeficienza, possa non essere indotta un'adeguata risposta immunitaria (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

L'effetto di HBsAg sullo sviluppo del feto non è stato valutato. Tuttavia, come con tutti i vaccini virali inattivati, non sono da attendersi effetti sul feto. ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) deve essere usato durante la gravidanza solo quando chiaramente necessario e quando i possibili vantaggi superano i possibili rischi per il feto.

##### Allattamento

L'effetto sui bambini in allattamento al seno le cui madri hanno ricevuto ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) non è ancora stato valutato in studi clinici e pertanto non sono disponibili informazioni sull'escrezione nel latte materno.

Non sono state stabilite controindicazioni.

##### Fertilità

ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) non è stato valutato in studi di fertilità.

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

Engerix B non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### **Riassunto del profilo di sicurezza**

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa su dati provenienti da 5 329 soggetti seguiti in 23 studi.

La formulazione attuale di ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) non contiene tiomersale (composto organo mercuriale).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati in seguito all'uso sia di formulazioni contenenti tiomersale che di formulazioni che ne sono prive.

In uno studio clinico condotto con la formulazione corrente (formulazione priva di tiomersale), l'incidenza di dolore, rossore, gonfiore, sonnolenza, irritabilità, perdita di appetito e febbre, era

paragonabile all'incidenza osservata negli studi clinici condotti con le precedenti formulazioni del vaccino contenente tiomersale.

#### **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**

Le frequenze per dose sono definite come segue:

Molto comune: ( $\geq 1/10$ )  
Comune: ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )  
Non comune: ( $\geq 1/1\ 000$  e  $< 1/100$ )  
Raro: ( $\geq 1/10\ 000$  e  $< 1/1\ 000$ )  
Molto raro: ( $< 1/10\ 000$ )

Agenzia Italiana del Farmaco

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Studi clinici</b>		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Linfoadenopatia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Perdita di appetito
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sonnolenza
	Non comune	Vertigini
	Raro	Parestesia
Patologie gastrointestinali	Comune	Sintomi gastrointestinali (quali nausea, vomito, diarrea, dolori addominali)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Orticaria, prurito e rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mialgia
	Raro	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore e rossore al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Febbre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), malessere, gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (come indurimento)
	Non comune	Malattie simil influenzali
<b>Sorveglianza post-marketing</b>		
Infezioni ed infestazioni	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Meningite
Patologie del sistema emolinfopoietico	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e sindrome simil malattie da siero
Patologie del sistema nervoso	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Encefalite, encefalopatia, convulsioni, paralisi, neurite (inclusa la sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), neuropatia, ipoestesia
Patologie vascolari	non nota (la frequenza non può essere definita sulla	Vasculite, ipotensione

	base dei dati disponibili)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Apnea in neonati molto prematuri ( $\leq$ alle 28 settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Eritema multiforme, edema angioneurotico, lichen planus
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)	Artrite, debolezza muscolare

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Casi di sovradosaggio sono stati riportati durante la sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi riportati a seguito di sovradosaggio erano simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria Farmacoterapeutica: Vaccino Epatite B, codice ATC: J07BC01

#### **Meccanismo d'azione**

ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) induce la formazione di specifici anticorpi umorali contro l'HBsAg (anticorpi anti-HBs). Concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml sono correlate alla protezione dall'infezione da HBV.

#### **Effetti farmacodinamici**

Soggetti con aumentato rischio di esposizione all'HBV:

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

In soggetti sani in zona ad alto rischio, un mese dopo l'ultima dose di vaccino, è stata dimostrata un'efficacia protettiva del 95% (anti HBs IgG  $\geq$  10 mUI/ml nel siero) in neonati da madri HBeAg positive, immunizzati secondo la schedula 0, 1, 2 e 12 mesi o 0, 1 e 6 mesi senza la somministrazione concomitante di immunoglobuline (HBIg) anti epatite B alla nascita.

Tuttavia, la somministrazione simultanea di HBIg e vaccino alla nascita ha aumentato l'efficacia protettiva al 98%.

I neonati nati da madri che erano portatrici del virus dell'epatite B (HBsAg positive con o senza HBeAg) e che non hanno ricevuto HBIg alla nascita, hanno ricevuto una dose "challenge" di Engerix B 20 anni dopo la vaccinazione primaria (schedula a 3 dosi o a 4 dosi).

E' stato valutato il tasso di sieroprotezione prima e dopo la dose "challenge"

Tasso di sieroprotezione	N	n	%	95% IC	
				LI	LS
Pre-challenge	72	39	54,2	42,0	66,0
Post-challenge	75	74	98,7	92,8	100

N = numero di soggetti con risultati disponibili

n = numero di soggetti con concentrazioni uguali o superiori a 10mUI/ml

% = percentuale di soggetti con concentrazione uguale o superiore a 10mUI/ml

95% IC = 95% intervallo di confidenza; LI = Limite Inferiore, LS = Limite Superiore

Pre = al momento della somministrazione della dose "challenge" / Post = un mese dopo la somministrazione della dose "challenge"

E' stata anche valutata la risposta anamnesticca in base allo stato sierologico prima della dose "challenge":

Stato pre-challenge	Risposta anamnesticca			95% IC	
	N	n	%	LI	LS
Soggetti < 10 mUI/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Soggetti $\geq$ 10 mUI/ml	39	39	100	91,0	100
Totale	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratificazione basata sull'ultimo punto disponibile prima della challenge-dose:

- soggetti <10 mUI/ml = soggetti con concentrazione anticorpale <10 mUI/ml prima della dose "challenge"

- soggetti  $\geq$ 10 mUI/ml = soggetti con concentrazione anticorpale  $\geq$ 10 mUI/ml prima della dose "challenge"

La risposta anamnesticca è definita come:

- concentrazione anticorpale anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml in soggetti che erano sieronegativi prima della dose "challenge", o

- un incremento della concentrazione anticorpale anti-HBs di almeno 4 volte in soggetti che erano sieropositivi prima della dose "challenge".

N = numero di soggetti con risultati disponibili sia pre- che post-vaccinazione

n = numero di responders

% = percentuale di responders

95% IC = 95% intervallo di confidenza esatto; LI = limite inferiore, LS = limite superiore

Popolazione pediatrica generale:

- Tassi di sieroprotezione in soggetti fino a 15 anni di età inclusi:

La tabella sotto riportata riassume i tassi di siero protezione (cioè le percentuali di soggetti con concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) ottenuti in studi clinici con le differenti schedule citate nel paragrafo Posologia:

<u>Popolazione</u>	<u>Schedule</u>	<u>Tassi di sieroprotezione</u>
Soggetti sani fino ai 15 anni di età compresa	0, 1, 6 mesi	al 7° mese: $\geq 96\%$
	0, 1, 2 – 12 mesi	al 1° mese: 15% al 3° mese: 89% al 13° mese: 95,8%

I dati riportati nella tabella sono stati ottenuti con i vaccini contenenti tiomersale. Due studi clinici supplementari condotti su bambini e adulti sani, con la formulazione corrente di ENGERIX B, che non contiene tiomersale, mostrano tassi di sieroprotezione simili rispetto alle precedenti formulazioni di ENGERIX B contenenti tiomersale.

- Persistenza della risposta immunitaria nei soggetti di età compresa fra gli 11 ed i 15 anni inclusi: La risposta immunitaria a lungo termine è stata valutata in uno studio clinico in soggetti da 11 anni fino a 15 anni di età al momento della vaccinazione primaria. Tassi di sieroprotezione (cioè percentuale di soggetti con concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) ottenuti in uno studio di confronto con i due differenti dosaggi e schedule sono stati valutati fino a 66 mesi dopo la prima dose della vaccinazione primaria e vengono presentati nella Tabella a seguire (coorte ATP per l'efficacia):

Schedule di vaccinazione	Mesi dopo la prima dose del vaccino:						
	2	6	7	30	42	54	66
	Tasso di sieroprotezione						
ENGERIX B (10 $\mu$ g/0,5 ml) (0, 1, 6 mesi)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
ENGERIX B (20 $\mu$ g/1 ml) (0, 6 mesi)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

\* Al 7° mese, il 97,3% e l'88,8% dei soggetti con età dagli 11 a 15 anni vaccinati con ENGERIX B (10  $\mu$ g/0,5 ml) (schedula a 0, 1, 6 mesi) o ENGERIX B (20  $\mu$ g/1 ml) (schedula a 0, 6 mesi) rispettivamente hanno sviluppato concentrazioni anticorpali anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml. Le Medie Geometriche delle Concentrazioni anticorpali (GMC) risultavano essere 7 238 mUI/ml e 2 739 mUI/ml rispettivamente.

Tutti i soggetti in entrambi i gruppi di vaccinazione (N=74) hanno ricevuto una dose "challenge" da 72 a 78 mesi dopo la vaccinazione primaria. Un mese dopo, tutti i soggetti hanno sviluppato una risposta

anamnestica con un aumento delle GMC di 108 e 95 volte tra la valutazione prima e dopo il “challenge rispettivamente nelle schedule vaccinali a 2 e 3 dosi”, ed è stato dimostrato che erano siero protetti. Questi dati suggeriscono che è stata indotta una memoria immunitaria in tutti i soggetti che hanno risposto alla vaccinazione primaria, anche fra coloro che avevano perso la siero protezione al mese 66.

- Persistenza della risposta immunitaria e rechallenge dei soggetti di età compresa tra 15 e 16 anni, 14 anni dopo la vaccinazione primaria:

I tassi di sieroprotezione prima e dopo una dose challenge sono stati valutati in soggetti di età compresa tra 15 e 16 anni che sono stati vaccinati con 3 dosi di ENGERIX-B durante i primi due anni di vita:

Tassi di sieroprotezione	N	n	%	95% IC	
				LI	LS
Pre-challenge	292	191	65,4	59,6	70,9
Post-challenge	292	286	97,9	95,6	99,2

N = numero dei soggetti con risultati disponibili

n = numero di soggetti con concentrazione uguale o superiore a 10mUI/ml

% = percentuale di soggetti con concentrazione uguale o superiore a 10mUI/ml

95% IC = 95% intervallo di confidenza; LI = Limite Inferiore, LS = Limite Superiore

PRE = prima della dose challenge/ POST= un mese dopo la dose challenge

La risposta anamnestica è stata valutata in base al sierostato pre-challenge in soggetti di età compresa tra 15 e 16 anni che sono stati vaccinati con 3 dosi di ENGERIX-B durante i primi due anni di vita:

Stato Pre-challenge	Risposta anamnestica				
	N	n	%	LI	LS
Soggetti < 10 mUI/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Soggetti ≥ 10 mUI/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Totale	291	282	96,9	94,2	98,6

Stratificazione basata sull'ultimo time-point disponibile prima della dose di richiamo:

- soggetti <10 mUI/ml = soggetti con concentrazione di anticorpi <10 mUI/ml prima della dose challenge
- soggetti ≥10 mUI/ml = soggetti con concentrazione di anticorpi ≥10 mUI/ml prima della dose challenge

La risposta anamnestica è definita come:

- concentrazioni di anticorpi anti-HBs ≥ 10 mUI/ml in soggetti sieronegativi prima della dose challenge, oppure,
- un aumento delle concentrazioni di anticorpi anti-HBs di almeno 4 volte nei soggetti che erano sieropositivi prima della dose challenge.

N = numero di soggetti con risultati disponibili pre e post vaccinazione

n = numero di responders

% = percentuale di responders

95% IC = intervallo di confidenza esatto del 95%; LI = Limite Inferiore, LS = Limite Superiore.

L'endpoint primario dello studio, definito come la percentuale di soggetti con concentrazioni di anticorpi anti-HBs ≥ 100 mUI/mL un mese dopo la dose challenge, è stato calcolato al 90,8% (IC 95%: 86,8; 93,8). La GMC anticorpale è aumentata di 156 volte (da 26,5 a 4134,9 mUI/mL) in risposta alla dose challenge.

Dati simili per quanto riguarda i tassi di sieroprotezione e la risposta anamnestica sono stati ottenuti in soggetti di età compresa tra 12 e 13 anni (N=279).

#### Riduzione dell'incidenza del carcinoma epatocellulare nei bambini:

E' stato dimostrato un chiaro legame tra l'infezione da epatite B e il manifestarsi di carcinoma epatocellulare (HCC). La prevenzione dell'epatite B tramite vaccinazione porta ad una riduzione dell'incidenza dell'HCC come osservato nei bambini tra i 6 ed i 14 anni di Taiwan.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza soddisfano i requisiti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

sodio cloruro,  
sodio fosfato dibasico diidrato,  
sodio diidrogeno fosfato,  
acqua per preparazioni iniettabili.  
Per l'adsorbente vedere sezione 2.

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

I dati di stabilità indicano che ENGERIX B è stabile a temperature fino 37°C per 3 giorni o fino a 25°C per 7 giorni. Questi dati hanno il solo scopo di guidare gli operatori sanitari in caso di temporanea escursione termica.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica).

Confezioni da 1, 10 o 100 flaconcini.

0,5 ml di sospensione in siringa pre-riempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butilica) e cappuccio in gomma.

Confezioni da 1 o 10 con o senza aghi.

Il cappuccio e il tappo a stantuffo della siringa preriempita sono prodotti con gomma sintetica.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

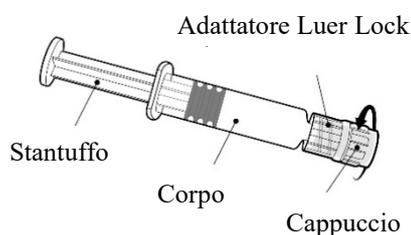
Durante la conservazione, il contenuto può presentare un fine deposito bianco con un surnatante chiaro limpido. Dopo averlo agitato, il vaccino appare leggermente opaco.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per riscontrare la presenza di particelle estranee e/o di un aspetto fisico anomalo. Nel caso di riscontro di una delle due condizioni, non somministrare il vaccino.

Il contenuto di una confezione monodose deve essere interamente prelevato e utilizzato immediatamente.

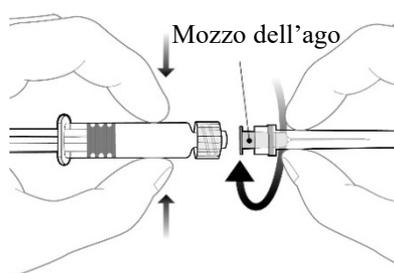
Tutto il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Istruzioni per la siringa pre-riempita



Tenere la siringa per il corpo, non per lo stantuffo.

Svitare il tappo della siringa ruotando in senso antiorario.



Per attaccare l'ago alla siringa, collegare delicatamente il mozzo dell'ago all'Adattatore Luer Lock e ruotare un quarto di giro in senso orario fino a quando se ne avverte il blocco.

Non estrarre lo stantuffo della siringa dal corpo. Se ciò accade, non somministrare il vaccino.

## Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

1330 Rixensart (Belgio)

Telefono: +32 (0)2 656 8111

Fax: +32 (0)2 656 8000

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

026653055 - "10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 0,5 ml

026653093 - "10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 ml con ago separato

026653105 - "10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe da 0,5 ml senza aghi separati

026653117 - "10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 ml con 2 aghi separati

026653129 - "10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa da 0,5 ml senza ago separato

026653131 - “10 microgrammi/0,5 ml sospensione iniettabile in siringa preriempita” 10 siringhe da 0,5 ml con 10 aghi separati

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

1 flaconcino in vetro da 0,5ml	21 dicembre 1990 / Dicembre 2011
1 siringa pre-riempita da 0,5 ml con ago separato	11 dicembre 1998 / Dicembre 2011
10 siringhe pre-riempite da 0,5 ml con 2 aghi separati	11 dicembre 1998 / Dicembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco.

Agenzia Italiana del Farmaco