PHARMA CODE N° 154

PHARMA CODE N° 154

EngerixTM-B

480782

Engerix™-B

Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

10 µg dose vaccine
1 dose (0.5 ml) contains:
Hepatitis B surface antigen [1, 2] 10 micrograms
[1]Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated Total: 0.25 milligrams Al^{3+}
[2]Produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology

20 µg dose vaccine
1 dose (1 ml) contains:
Hepatitis B surface antigen[1, 2] 20 micrograms
[1]Adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated Total: 0.50 milligrams Al^{3+}
[2]Produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology

The vaccine is highly purified, and exceeds the WHO requirements for recombinant hepatitis B vaccines. No substances of human origin are used in its manufacture.

PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.
Turbid white suspension.
Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed.

CLINICAL PARTICULARS

Indications

Engerix™-B is indicated for active immunisation against hepatitis B virus (HBV) infection caused by all known subtypes in subjects of all ages considered at risk of exposure to HBV. It can be expected that hepatitis D will also be prevented by immunisation with ***Engerix™-B*** as hepatitis D (caused by the delta agent) does not occur in the absence of hepatitis B infection.
Immunisation against hepatitis B is expected in the long term to reduce not only the incidence of this disease, but also its chronic complications such as chronic active hepatitis B and hepatitis B associated cirrhosis.
In areas of **low prevalence** of hepatitis B, immunisation is particularly recommended for those belonging to groups identified at increased risk of infection (see below), however, universal immunisation of all infants and adolescents will contribute to the control of hepatitis B on a population basis.
In areas of **intermediate and high prevalence** of hepatitis B, with most of the population at risk of acquiring the HBV, the best strategy is to provide universal immunisation of neonates, infants, children and adolescents, as well as adults belonging to groups at increased risk of infection.
The WHO, the US Immunisation Practices Advisory Committee (ACIP) and the American Academy of Paediatrics advocate that the vaccination of new-borns and/or the vaccination of adolescents is the optimal strategy for the control of hepatitis B in all countries.

Groups identified at increased risk of infection:

- **Health Care Personnel.**
- **Patients frequently receiving blood products.**
- **Personnel and residents of institutions.**
- **Persons at increased risk due to their sexual behaviour.**
- **Illicit users of addictive injectable drugs.**
- **Travellers to areas with a high endemicity of HBV.**
- **Infants born of mothers who are HBV carriers.**
- **Persons originating from areas with a high endemicity of HBV.**
- **Patients with sickle-cell anaemia.**
- **Patients who are candidates for organ transplantation.**
- **Household contacts of any of the above groups and of patients with acute or chronic HBV infection.**
- **Subjects with chronic liver disease (CLD) or at risk of developing CLD (e.g. Hepatitis C virus carriers, persons who abuse alcohol).**
- **Others:** Police personnel, fire brigade personnel, armed forces personnel and anybody who through their work or personal lifestyle may be exposed to HBV.

Dosage and administration

- **Dosage**

20 µg dose vaccine. The 20 µg dose (in 1.0 ml suspension) is intended for use in subjects 16 years of age and older.
10 µg dose vaccine. The 10 µg dose (in 0.5 ml suspension) is intended for use in neonates, infants and children up to and including the age of 15 years.
However, the 20 µg vaccine can also be used in subjects from 11 years up to and including 15 years of age as a 2-dose schedule in situations when there is a low risk of hepatitis B infection during the vaccination course and when compliance with the complete vaccination course can be assured (see section "Pharmacodynamics").

Primary immunisation schedules

– All subjects:
A 0, 1 and 6 months schedule gives optimal protection at month 7 and produces high antibody titres. An accelerated schedule, with immunisation at 0, 1 and 2 months, will confer protection more quickly and is expected to provide better patient compliance. With this schedule, a fourth dose should be administered at 12 months to assure long term protection as titres after the third dose are lower than those obtained after the 0, 1, 6 months schedule. In infants this schedule will allow for simultaneous administration of hepatitis B with other childhood vaccines.
– Subjects 18 years of age and above:
In exceptional circumstances in adults, where an even more rapid induction of protection is required, e.g. persons travelling to areas of high endemicity and who commence a course of vaccination against hepatitis B within one month prior to departure, a schedule of three intramuscular injections given at 0, 7 and 21 days may be used. When this schedule is applied, a fourth dose is recommended 12 months after the first dose (see section "Pharmacodynamics" for seroconversion rates).
– Subjects from 11 years up to and including 15 years of age:
The 20 µg vaccine may be administered in subjects from 11 years up to and including 15 years of age according to a 0, 6 months schedule. However, in this case, protection against hepatitis B infections may not be obtained until after the second dose (see section "Pharmacodynamics"). Therefore, this schedule should be used only when there is a low risk of hepatitis B infection during the vaccination course and when completion of the two-dose vaccination course can be assured. If both conditions can not be assured (for instance patients undergoing haemodialysis, travellers to endemic regions and close contacts of infected subjects), the three-dose or the accelerated schedule of the 10 µg vaccine should be used.
– Patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis 16 years of age and above:
The primary immunisation schedule for patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis is four double doses (2 x 20 µg) at elected date, 1 month, 2 months and 6 months from the date of the first dose. The immunisation schedule should be adapted in order to ensure that the anti-HBs antibody titre remains equal to or higher than the accepted protective level of 10 IU/l.
– Patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis up to and including 15 years of age, including neonates:
Patients with renal insufficiency, including patients undergoing haemodialysis, have a reduced immune response to hepatitis B vaccines. Either the 0, 1, 2 and 12 months or the 0, 1, 6 months schedule of ***Engerix™-B*** 10 µg can be used. Based on adult experience, vaccination with a higher dosage of antigen may improve the immune response. Consideration should be given to serological testing following vaccination. Additional doses of vaccine may be needed to ensure a protective anti-HBs level ≥ 10 IU/l.
– Known or presumed exposure to HBV:
In circumstances where exposure to HBV has recently occurred (eg needlestick with contaminated needle) the first dose of ***Engerix™-B*** can be administered simultaneously with hepatitis B immune globulins (HBIg) which however must be given at a separate injection site (see section "Interactions"). The 0, 1, 2-12 months immunisation schedule should be advised.
– Neonates born of mothers who are HBV carriers:
The immunisation with ***Engerix™-B*** (10 µg) of these neonates should start at birth, and one of the two immunisation schedules have to be followed. Either the 0, 1, 2 and 12 months or the 0, 1 and 6 months schedule can be used; however, the former schedule provides a more rapid immune response. When available, HBIg should be given simultaneously with ***Engerix™-B*** at a separate injection site as this may increase the protective efficacy.
These immunisation schedules may be adjusted to accommodate local immunisation practices with regard to the recommended age of administration of other childhood vaccines.

Booster dose

The need for a booster dose in healthy individuals who have received a full primary vaccination course has not been established; however, some official vaccination programmes currently include a recommendation for a booster and these should be respected.
For haemodialysis and other immunocompromised patients, booster doses are recommended in order to ensure an antibody level of ≥ 10 IU/l.
Booster data are available. The booster dose is as well tolerated as the primary vaccination course.

- **Method of administration**

Engerix™-B should be injected intramuscularly in the deltoid region in adults and children or in the anterolateral thigh in neonates, infants and young children. Exceptionally the vaccine may be administered subcutaneously in patients with thrombocytopenia or bleeding disorders.
Engerix™-B should not be administered in the buttock or intradermally since this may result in a lower immune response.

Contraindications

Engerix™-B should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine, or to subjects having shown signs of hypersensitivity after previous ***Engerix™-B*** administration.
HIV infection is not considered as a contraindication for hepatitis B vaccination.

Warnings and Precautions

As with other vaccines, the administration of ***Engerix™-B*** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, however, is not a contraindication for immunisation.
Because of the long incubation period of hepatitis B it is possible for unrecognised infection to be present at the time of immunisation. The vaccine may not prevent hepatitis B infection in such cases.
The vaccine will not prevent infection caused by other pathogens known to infect the liver such as hepatitis A, hepatitis C and hepatitis E virus.
The immune response to hepatitis B vaccines is related to a number of factors, including older age, male gender, obesity, smoking habits and route of administration. In subjects who may respond less well to the administration of the hepatitis B vaccines (e.g. more than 40 years of age etc.), additional doses may be considered.
In patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis, HIV infected patients and persons with an impaired immune system, adequate anti-HBs antibody titres may not be obtained after the primary immunisation course and such patients may therefore require administration of additional doses of vaccine (see section "Dosage" - Patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis).
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.
Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
Engerix™-B should not be administered in the buttock or intradermally since this may result in a lower immune response.
Engerix™-B should under no circumstances be administered intravascularly.
As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees (see section "Pharmacodynamics").
The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.

Interactions

The simultaneous administration of ***Engerix™-B*** and a standard dose of HBIg does not result in lower anti-HBs antibody titres provided that they are administered at separate injection sites.
Engerix™-B can be given concomitantly with DTP, DT and/or polio vaccines, if this fits conveniently in an immunisation scheme recommended by the country Health Authority.
Engerix™-B can be administered together with measles-mumps-rubella vaccines, *Haemophilus influenzae* b vaccine, hepatitis A vaccine and BCG.
Engerix™-B can be given concomitantly with Human Papillomavirus (HPV) vaccine (***Cervarix™***).
Administration of ***Engerix™-B*** at the same time as ***Cervarix™*** has shown no clinically relevant interference in the antibody response to the HPV antigens. Anti-HBs geometric mean antibody concentrations were lower on co-administration, but the clinical significance of this observation is not known since the seroprotection rates remain unaffected. The proportion of subjects reaching anti-HBs ≥ 10mIU/ml was 97.9% for concomitant vaccination and 100% for ***Engerix™-B*** alone.
Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites.

Interchangeability of hepatitis B vaccines

Engerix™-B may be used to complete a primary immunisation course started either with plasma-derived or with other genetically-engineered hepatitis B vaccines, or as a booster dose in subjects who have previously received a primary immunisation course with plasma-derived or with other genetically-engineered hepatitis B vaccines.

Pregnancy and Lactation

Pregnancy
Adequate human data on use during pregnancy and adequate animal reproduction studies are not available.
However, as with all inactivated viral vaccines one does not expect harm for the foetus.
Engerix™-B should be used during pregnancy only when clearly needed, and the possible advantages outweigh the possible risks for the foetus.

Lactation
Adequate human data on use during lactation and adequate animal reproduction studies are not available.
No contraindication has been established.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

The vaccine is unlikely to produce an effect on the ability to drive and use machines.

Adverse Reactions

The safety profile presented below is based on data from more than 5300 subjects.
Frequencies are reported as:
Very common: (≥1/10)
Common: (≥1/100, <1/10)
Uncommon: (≥1/1,000, <1/100)
Rare: (≥1/10,000, <1/1,000)
Very rare: (<1/10,000) including isolated reports

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Clinical trials		
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Lymphadenopathy
Metabolism and nutrition disorders	Common	Appetite lost
Psychiatric disorders	Very common	Irritability
Nervous system disorders	Common	Headache (very common with 10 µg formulation), drowsiness
	Uncommon	Dizziness
	Rare	Paresthesia
Gastrointestinal disorders	Common	Gastrointestinal symptoms (such as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Rash, pruritus, urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Myalgia
	Rare	Arthralgia
General disorders and administration site conditions	Very common	Pain and redness at injection site, fatigue
	Common	Swelling at injection site, malaise, injection site reaction (such as induration), fever (≥37.5°C)
	Uncommon	Influenza-like illness
Post-marketing data		
Infections and infestations		Meningitis
Blood and lymphatic system disorders		Thrombocytopenia
Immune system disorders		Anaphylaxis, allergic reactions including anaphylactoid reactions and mimicking serum sickness
Nervous system disorders		Paralysis, convulsions, hypoaesthesia, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis
Vascular disorders		Hypotension, vasculitis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Angioneurotic oedema, lichen planus, erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Arthritis, muscular weakness

In a comparative trial in subjects from 11 years up to and including 15 years of age, the incidence of local and general solicited symptoms reported after a two-dose regimen of ***Engerix™-B*** 20 µg was similar overall to that reported after the standard three-dose regimen of ***Engerix™-B*** 10 µg.

Overdose

Cases of overdose have been reported during post-marketing surveillance. Adverse events reported following overdosage were similar to those reported with normal vaccine administration.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Pharmaco-therapeutic group: Hepatitis B vaccine, ATC code J07BC01
Engerix™-B induces specific humoral antibodies against HBsAg (anti-HBs antibodies). Anti-HBs antibody concentrations ≥ 10 IU/l correlate with protection to HBV infection.

- Protective efficacy

At risk groups:
In field studies, a protective efficacy between 95% and 100% was demonstrated in neonates, children and adults at risk.
A 95% protective efficacy was demonstrated in neonates of HBeAg positive mothers, immunised according to the 0, 1, 2 and 12 or 0, 1 and 6 schedules without the concomitant administration of HBIg at birth. However, simultaneous administration of HBIg and vaccine at birth increased the protective efficacy to 98%.
Twenty years after primary vaccination during infancy, subjects born to mothers who were HBV carriers, received a challenge dose of ***Engerix™-B***. One month later, at least 93% of subjects (N=75) mounted an anamnestic response demonstrating immune memory.
Healthy subjects:
The table below summarizes seroprotection rates (i.e. percentages of subjects with anti-HBs antibody concentrations ≥ 10 IU/l) obtained in clinical studies with the different schedules mentioned in "Dosage":

Population	Schedule	Seroprotection rate
Healthy subjects	0, 1, 6 months 0, 1, 2 – 12 months	at month 7: ≥ 96 % at month 1: 15 % at month 3: 89 % at month 13: 95.8 %
Healthy subjects 18 years of age and above	0, 7, 21 days – 12 months	at day 28: 65.2 % at month 2: 76 % at month 13: 98.6 %

The seroprotection rates (SP) obtained with the two different dosages and schedules licensed in subjects from 11 years up to and including 15 years of age were evaluated up to 66 months after the first dose of the primary vaccination and are presented in the Table below:

Vaccine groups	Seroprotection rate						
	Month 2	Month 6	Month 7	Month 30	Month 42	Month 54	Month 66
Engerix™-B 10 µg (0, 1, 6 months schedule)	55.8 %	87.6 %	98.2 %	96.9 %	92.5 %	94.7 %	91.4 %
Engerix™-B 20 µg (0, 6 months schedule)	11.3 %	26.4 %	96.7 %	87.1 %	83.7 %	84.4 %	79.5 %

These data show that a primary vaccination with ***Engerix™-B*** vaccine induces circulating anti-HBs antibodies that persist for at least 66 months. After having completed the primary course, at each time point there is no clinically significant difference in the seroprotection rates when comparing the 2 vaccine groups. Indeed, all subjects in both vaccine groups (including subjects with anti-HBs antibody concentrations < 10 IU/l) received a challenge dose 72 to 78 months after primary vaccination. One month after the challenge dose, all subjects mounted an anamnestic response to the challenge dose and were shown to be seroprotected (i.e. anti-HBs antibody concentrations ≥ 10 IU/l). These data suggest that protection against hepatitis B may still be conferred through immune memory in all subjects who responded to primary vaccination but lost seroprotection level of anti-HBs antibodies.
Rechallenge in healthy subjects:
Subjects (N=284) aged 12 to 13 years vaccinated during infancy with 3 doses of ***Engerix™-B*** received a challenge dose. One month later, 98.9% of subjects were shown to be seroprotected.
Patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis:

Age (years)	Schedule	Seroprotection rate
16 and above	0, 1, 2, 6 months (2 x 20 µg)	at month 3: 55.4 % at month 7: 87.1 %

Patients with type II diabetes:

Age (years)	Schedule	Seroprotection rate at Month 7
20-39	0, 1, 6 months (20 µg)	88.5 %
40-49		81.2 %
50-59		83.2 %
≥ 60		58.2 %

- Reduction in the incidence of hepatocellular carcinoma in children:

A significant reduction in the incidence of hepatocellular carcinoma has been observed in children aged 6-14 years following a nationwide hepatitis B vaccination in Taiwan. There was a significant decline in the prevalence of hepatitis B antigen, the persistence of which is an essential factor in the development of hepatocellular carcinoma.

Pre-clinical Safety Data

Appropriate safety tests have been performed.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Monodose presentation
Sodium chloride, sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate, water for injections.
Polysorbate 20 is present as residual from the manufacturing process.
Multidose presentation
Sodium chloride, sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate, water for injections, 2-phenoxyethanol as preservative.
Polysorbate 20 is present as residual from the manufacturing process.

Incompatibilities

Engerix™-B should not be mixed with other vaccines.

Shelf Life

The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

Special Precautions for Storage

The vaccine should be stored at +2°C to +8°C.
Partially used vials must be used the same day.
DO NOT FREEZE; discard if vaccine has been frozen.
Store in the original package in order to protect from light.

Additional information on the stability

The following experimental data give an indication of the stability of the vaccines and are not recommendations for storage (see under special precautions for storage).
Engerix™-B has been kept in a refrigerator at +2°C to +8°C for 48 months without significant loss of potency.
Engerix™-B has been kept at 37°C for 1 month and 45°C for 1 week without loss of its potency.

Nature and Contents of Container

Engerix™-B is presented in a glass vial or glass prefilled syringes.
The vials and prefilled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.

Instructions for Use/Handling

Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed. The vaccine should be well shaken before use to obtain a slightly opaque, white suspension.
The vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance prior to administration. In the event of either being observed, the vaccine should be discarded.
When using a multidose vial, each dose should be withdrawn with a sterile needle and syringe. As with other vaccines, a dose of vaccine should be withdrawn under strict aseptic conditions and precautions be taken to avoid contamination of the contents.
When using a vial, use different needles to pierce the rubber stopper and to inject the vaccine.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.
Not all presentations are available in every country.
Engerix **and** ***Cervarix*** **are trade marks of the GSK group of companies.**

Engerix™-B

Vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (HBV) (adsorbé)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dose de vaccin de 10 µg
1 dose (0,5 ml) contient :
Antigène de surface de l'hépatite B[1,2] 10 microgrammes
[1]Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté Total : 0,25 milligrammes Al^{3+}
[2]Produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant

Dose de vaccin de 20 µg
1 dose (1 ml) contient :
Antigène de surface de l'hépatite B[1,2] 20 microgrammes
[1]Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté Total : 0,50 milligrammes Al^{3+}
[2]Produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant
Le vaccin est hautement purifié, et excède les conditions posées par l'OMS pour les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Aucune substance d'origine humaine n'entre dans sa fabrication.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Suspension blanche trouble.
Pendant la conservation, on peut observer un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et transparent.

DONNÉES CLINIQUES

Indications

Engerix™-B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), causée par tous les sous-types connus de sujets de tous âges considérés comme soumis à des risques d'exposition au VHB. On peut s'attendre à ce que l'immunisation avec ***Engerix™-B*** prévienne également l'hépatite D, puisque l'hépatite D (provoquée par l'agent delta) n'apparaît pas en l'absence d'infection par l'hépatite B.
On prévoit qu'à long terme, l'immunisation contre l'hépatite B réduise non seulement l'occurrence de cette maladie, mais également ses complications chroniques telles que l'hépatite B chronique active et la cirrhose associée à l'hépatite B.
Bien que dans les régions à **faible prévalence** d'hépatite B, l'immunisation soit particulièrement conseillée à ceux qui font partie de groupes considérés comme soumis à des risques d'infection accrus (voir ci-dessous), l'immunisation universelle de tous les enfants en bas âge et des adolescents contribuera au contrôle de l'hépatite B au niveau de la population.
Dans les régions à **moyenne et forte prévalence** d'hépatite B, où la plupart de la population est soumise au risque de contracter le VHB, la meilleure stratégie est de fournir une immunisation universelle des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des adolescents, ainsi que des adultes faisant partie de groupes soumis à des risques d'infection accrus.
L'OMS, le Comité Consultatif des E.U. sur les Procédures d'Immunisation (US Immunisation Practices Advisory Committee – ACIP) et l'Académie Américaine de Pédiatrie recommandent la vaccination des nouveau-nés et/ou la vaccination des adolescents, comme représentant la meilleure stratégie de contrôle de l'hépatite B dans tous les pays.

Groupes reconnus comme étant soumis à des risques d'infection accrus:

- **Professions de Santé.**
- **Patients recevant fréquemment des produits sanguins.**
- **Personnel et résidents d'établissements spécialisés.**
- **Personnes soumises à des risques accrus en raison de leurs habitudes sexuelles.**
- **Utilisateurs illicites de drogues injectables induisant une dépendance.**
- **Visiteurs de régions à forte endémie de VHB.**
- **Nourrissons nés de mères porteuses du VHB.**
- **Personnes venant de régions à forte endémie de VHB.**
- **Patients souffrant de drépanocytose.**
- **Patients en attente de transplantation d'organes.**
- **Membres du foyer de toute personne des groupes ci-dessus, et de patients atteints d'hépatite B aiguë ou chronique.**
- **Patients atteints de troubles hépatiques chroniques ou risquant de développer des troubles hépatiques chroniques (ex : porteurs du virus de l'hépatite C, personnes abusant d'alcool).**
- **Autres :** Personnel de la police, pompiers, personnel de l'armée et toutes les personnes qui courent le risque d'être exposées au VHB par leur profession ou leur mode de vie.

Posologie et mode d'administration

- **Posologie**

Vaccin dosé à 20 µg. La dose de 20 µg (dans une suspension de 1 ml) est indiquée chez les sujets âgés de 16 ans et plus.
Vaccin dosé à 10 µg. La dose de 10 µg (dans une suspension de 0,5 ml) est indiquée chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans inclus.
Cependant, le vaccin 20 µg peut également être utilisé chez les enfants âgés de 11 à 15 ans inclus dans le cadre d'un schéma en deux administrations dans les cas où le risque d'infection par l'hépatite B pendant la vaccination est faible et où le respect du calendrier vaccinal peut être garanti (voir rubrique « Pharmacodynamique »).

Calendrier de primo-vaccination

– Tous sujets :
Un calendrier vaccinal à 0, 1 et 6 mois confère une protection optimale le 7ème mois et induit des titres élevés d'anticorps. Un calendrier accéléré, avec immunisation à 0, 1 et 2 mois, conférera une protection plus rapidement et devrait permettre une meilleure compliance des patients. Avec ce schéma vaccinal, une 4ème dose doit être administrée à 12 mois afin d'assurer une protection à long terme car les titres d'anticorps après la 3ème injection sont inférieurs à ceux qui sont obtenus après le calendrier 0, 1, 6 mois.
Chez les nourrissons, ce calendrier permet l'administration simultanée du vaccin contre l'hépatite B avec les autres vaccins infantiles.
– Sujets à partir de 18 ans :
Dans des circonstances exceptionnelles chez les adultes, où une protection encore plus rapide s'impose, par exemple pour les personnes qui se rendent dans des régions fortement endémiques et qui se font vacciner contre l'hépatite B moins d'un mois avant leur départ, on peut appliquer un calendrier de 3 injections intramusculaires administrées aux jours 0, 7 et 21. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer une 4ème dose 12 mois après la première injection (voir rubrique « Pharmacodynamique » pour les taux de séroconversion).
– Sujets âgés de 11 à 15 ans :
Le vaccin 20 µg peut être administré aux enfants et adolescents à partir de 11 ans et jusqu'à 15 ans inclus, selon un calendrier 0, 6 mois. Dans ce cas toutefois, la protection contre l'infection par le virus de l'hépatite B n'est conférée qu'après la seconde injection (voir rubrique « Pharmacodynamique »). Par conséquent, ce calendrier ne doit être utilisé que si le risque d'infection pendant la vaccination est faible et que le schéma vaccinal complet en deux injections peut être respecté. Si les deux conditions ne sont pas remplies (par exemple chez les patients sous hémodialyse, les personnes qui se rendent dans des régions endémiques ou les sujets en contact proche avec des patients infectés), il faut appliquer le calendrier en trois injections ou le calendrier accéléré du vaccin 10 µg.
– Patients insuffisants rénaux de 16 ans et plus, y compris les patients sous hémodialyse :
Le schéma de primo-vaccination des patients insuffisants rénaux, y compris les patients sous hémodialyse, consiste en l'injection de quatre doses doubles (2 x 20 µg), administrées à la date 0, puis 1 mois, 2 mois et 6 mois après la première dose. Le schéma devra être adapté pour garantir que le titre d'anticorps anti-HBs reste égal ou supérieur au taux protecteur accepté de 10 UI/l.
– Patients insuffisants rénaux de 15 ans et moins, nouveau-nés inclus, y compris les patients sous hémodialyse :
La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B est plus faible chez les patients insuffisants rénaux, y compris les patients sous hémodialyse. Les deux schémas d'***Engerix™-B*** 10 µg, à savoir 0, 1, 2 et 12 mois ou 0, 1 et 6 mois peuvent être utilisés. Sur la base de l'expérience chez l'adulte, une immunisation plus fortement dosée en antigènes peut améliorer la réponse immunitaire. Un dosage sérologique doit être envisagé après la vaccination. Des doses supplémentaires de vaccin peuvent être nécessaires pour garantir un taux protecteur d'anticorps anti-HBs égal ou supérieur à 10 UI/l.
– Exposition avérée ou supposée au VHB :
En cas d'exposition récente au VHB (par exemple piqûre par une aiguille contaminée), la première dose d'***Engerix™-B*** peut être administrée en même temps que des immunoglobulines anti-hépatite B (IgHB), mais en un site d'injection séparé (voir rubrique « Interactions »). Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer le schéma vaccinal 0, 1, 2 et 12 mois.
- Nouveau-nés de mères porteuses du VHB :
L'immunisation de ces nouveau-nés avec ***Engerix™-B*** (10 µg) doit commencer à la naissance, en appliquant l'un des deux calendriers vaccinaux, soit 0, 1, 2 et 12 mois, soit 0, 1 et 6 mois ; le premier schéma induit toutefois une réponse immunitaire plus rapide. Dans la mesure du possible, des IgHB doivent être administrées simultanément avec ***Engerix™-B*** en un site d'injection séparé, car cela peut accroître l'efficacité protectrice.
Ces programmes d'immunisation peuvent être adaptés aux procédures locales d'immunisations en ce qui concerne l'âge recommandé pour l'administration d'autres vaccins de la petite enfance.

Dose de 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 les patients hémodialysés ou immunodéprimés, des doses de rappel sont recommandées pour s'assurer de l'existence d'un taux d'anticorps protecteur ≥ 10 UI/l. Les données relatives aux doses de rappel sont disponibles. La dose de rappel est aussi bien tolérée que les doses administrées en primo-vaccination.

- **Mode d'administration**

Engerix™-B doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïde chez les adultes et les enfants, ou dans la partie antérolatérale externe de la cuisse chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants en bas âge. Le vaccin pourra être exceptionnellement administré par voie sous-cutanée chez les patients souffrant de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation.
Engerix™-B ne doit pas être administré dans le muscle fessier ou par voie intra-dermique, ces modes d'administration pouvant entraîner une réponse immunitaire plus faible.

Contre-indications

Engerix™-B ne devra pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité connue à un des composants du vaccin ou aux sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité après l'administration antérieure d'***Engerix™-B***.
Une infection à VIH n'est pas considérée comme étant une contre-indication à une vaccination contre l'hépatite B.

Mises en garde et précautions

De la même façon que pour d'autres vaccins, l'administration d'***Engerix™-B*** devra être retardée chez les sujets souffrant de maladies fébriles aiguës graves. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication à l'immunisation.
Du fait de la période d'incubation prolongée de l'hépatite B, il est possible qu'une infection latente existe au moment de l'immunisation. Il se peut que le vaccin n'empêche pas l'hépatite B de se développer dans de tels cas.
Le vaccin ne protège pas contre les infections causées par d'autres agents pathogènes du foie tels que les virus de l'hépatite A, de l'hépatite C et de l'hépatite E.
La réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris un âge plus avancé, le sexe masculin, l'obésité, l'accoutumance au tabac et la voie d'administration. Chez les sujets qui pourront ne pas répondre aussi bien à l'administration de vaccins contre l'hépatite B (sujet de plus de 40 ans par exemple), on pourra envisager l'administration de doses supplémentaires.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris les patients sous hémodialyse, les patients séropositifs pour le VIH et les personnes immunodéficientes, il est possible que des titres adéquats en anticorps anti-HB ne soient pas obtenus à la suite de l'immunisation primaire, et de tels patients pourront donc nécessiter l'administration de doses supplémentaires de vaccin (voir rubrique « Posologie » - Patients insuffisants rénaux, y compris les patients sous hémodialyse).
De la même façon que pour tous les vaccins injectables, un traitement médical adéquat et la surveillance médicale devront toujours être faits en cas de réactions anaphylactiques rares à la suite de l'administration du vaccin.
Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant toute vaccination, en réponse psychogène à l'injection. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter une blessure en cas d'évanouissement.
Engerix™-B ne doit pas être administré dans la fesse ou par voie intradermique, ceci pouvant donner lieu à une réponse immunitaire atténuée.
Engerix™-B ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
Comme avec toute vaccination, le vaccin peut ne pas induire une réponse immunitaire protectrice chez certains patients vaccinés (voir rubrique « Pharmacodynamique »).
Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primo-vaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.
En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Interactions

L'administration simultanée d'***Engerix™-B*** et d'une dose standard d'IgHB ne donne pas lieu à des titres en anticorps anti-HB moins élevés, à condition qu'ils soient administrés à des endroits d'injection distincts.
Engerix™-B peut être administré de façon concomitante avec les vaccins DTC, DT et/ou antipoliomyélitique, si cela entre de façon pratique dans le cadre d'un programme de vaccination recommandé par le ministère de la santé publique du pays concerné.
Engerix™-B peut être administré en même temps que les vaccins anti-rougeole-oreillons-rubéole, les vaccins contre l'*Haemophilus influenzae* b, contre l'hépatite A et le BCG.

GlaxoSmithKline Artwork Information Panel	RSC A/W Version: 1
Item Number: 480782	
Manufacturing Site: GSK-BEL-Wavre-BEWAV	
Market or Pack Owner: *Biologicals-IVR-GEXP	
Market Trade Name: Engerix-B	
Colour Standard Reference Number: N/A	
Technical Reference No(s).: BIO_DRW204 (do NOT include the technical reference doc[s] version no[s].)	
Printing Process: N/A	
Substrate: N/A	

Colours		Total: 1	
K			

Varnishes		Total: 0	

Special Finishes		Total: 0	

180 mm Measuring Bar

If a status identification banner DOES NOT appear on this document, THEN this document has NOT been printed from the Global Pack Management system.

AIP_Disclaimers_INDD - NOV_2013 Version 2

ATTENTION • ATTENTION

To Ensure Accurate PDF Viewing and Printing:
FOR SCREEN VIEWING: Use Adobe Acrobat 7 Professional or Adobe Acrobat Reader, Standard or Professional (higher than 7). **Overprint Preview** must be activated for accurate on screen viewing.
FOR PRINTING: Use only Acrobat Professional version 7 or higher. **"Apply Overprint Preview"** or **"Simulate Overprinting"** must be activated in the print settings for printing accurate hard copies.

Biologicals Additional Information Panel
Unfolded dimensions: 498x162mm
Folded dimensions: 27x56mm
2D Pharmacode value: N/A

TEXT SIZE CONTAINED IN THIS ARTWORK
Body text size: 5pt
Leading: 5.8pt
Horizontal Scale: 85%
Smallest text size: 5pt
Microtext: No

IMPORTANT

GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.

RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.

GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

Engerix™-B peut être administré en même temps que le vaccin contre le papillomavirus humain (***Cervarix™***).
L'administration concomitante d'***Engerix™-B*** et de ***Cervarix™*** n'a pas montré d'interaction clinique pertinente dans la réponse humorale aux antigènes de HPV. La moyenne géométrique des taux d'anticorps anti-HBs était plus faible lors de l'administration concomitante, mais la signification clinique de cette observation n'est pas connue, dans la mesure où les taux de séroprotection restent inchangés. Le pourcentage de sujets atteignant un taux d'anti-HBs ≥ 10 mUI/ml était de 97,9 % suite à l'administration concomitante et de 100 % pour ***Engerix™-B*** seul.
Différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des endroits d'injections distincts.

Interchangeabilité des vaccins contre l'hépatite B
Engerix™-B peut être utilisé pour terminer une séquence d'immunisation primaire commencée soit avec des vaccins à base de dérivés plasmatiques, soit avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques, soit en dose de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu une séquence d'immunisation primaire avec des vaccins à base de dérivés plasmatiques ou avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques.

Grossesse et allaitement
Grossesse
Des études adéquates chez l'être humain concernant l'utilisation durant la grossesse, et concernant la reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.
Cependant, comme pour tous les vaccins viraux inactivés, on n'envisage pas de risques pour le fœtus. ***Engerix™-B*** ne devra être utilisé durant la grossesse que si cela est véritablement nécessaire et que si les bénéfices possibles l'emportent sur les risques courus par le fœtus.
Allaitement
Des études adéquates chez l'être humain concernant l'utilisation durant l'allaitement, et concernant la reproduction chez l'animal ne sont pas disponibles.
Aucune contre-indication n'a été établie.

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines
Il est peu probable que le vaccin produise des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Effets indésirables
Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur des données portant sur plus de 5300 sujets.
La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :
Très fréquents : (≥1/10)
Fréquents : (≥1/100, <1/10)
Peu fréquents : (≥1/1 000, <1/100)
Rares : (≥1/10 000, <1/1 000)
Très rares : (<1/10 000) y compris les cas isolés

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Essais cliniques		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées (très fréquentes avec le dosage à 10 µg), somnolence
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paresthésies
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Rare	Éruption, prurit, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgies
	Rare	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
	Fréquent	Œdème au site d'injection, malaise, réaction locale au site d'injection (telle qu'une induration), fièvre (≥ 37,5° C)
	Peu fréquent	Symptômes de type grippal
Pharmacovigilance		
Infections et infestations		Méningite
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		Anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et des réactions mimant une maladie sérique
Affections du système nerveux		Paralysie, convulsions, hypoesthésie, encéphalite, encéphalopathie, neuropathie, névrite
Affections vasculaires		Hypotension, vascularite
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthrite, faiblesse musculaire

Dans un essai comparatif mené chez des sujets âgés de 11 à 15 ans inclus, l'incidence de réactions locales et systémiques sollicitées décrites après la vaccination en deux injections avec ***Engerix™-B*** 20 µg a été globalement similaire à celle observée avec le schéma standard de trois doses d'***Engerix™-B*** 10 µg.

Surdosage
Des cas de surdosage ont été décrits dans le cadre de la pharmacovigilance. Les effets indésirables signalés à la suite d'un surdosage ont été identiques à ceux constatés lors d'une vaccination normale.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES
Pharmacodynamique
Classe pharmaco-thérapeutique : vaccin contre l'hépatite B, code ATC : J07BC01.
Engerix™-B induit des anticorps humoraux spécifiques contre HBsAg (anticorps anti-HBs). Des concentrations en anticorps anti-HBs ≥10 UI/l sont en corrélation avec une protection contre l'infection par le VHB.

• Efficacité protectrice :
Chez les groupes à risque :
Au cours d'études cliniques, on a démontré une efficacité protectrice allant de 95 % à 100 % chez les nouveau-nés, les enfants et les adultes à risque.
Une efficacité protectrice de 95 % a été mise en évidence chez les nouveau-nés, nés de mères séropositives pour HBeAg, immunisés selon les programmes à 0, 1, 2 et 12 mois ou 0, 1 et 6 mois sans administration concomitante d'IgHB à la naissance. Cependant, l'administration simultanée d'IgHB et du vaccin à la naissance a accru l'efficacité protectrice jusqu'à 98 %.
Vingt ans après la primo-vaccination pendant la petite enfance, des sujets nés de mères porteuses du VHB ont reçu une dose d'épreuve d'***Engerix™-B.*** Un mois plus tard, au moins 93 % des sujets (N = 75) avaient développé une réponse anamnestique démontrant l'induction d'une mémoire immunitaire.
Sujets sains :
Le tableau ci-dessous résume les taux de séroprotection (pourcentage de sujets présentant des concentrations en anticorps ≥ 10 UI/l) obtenus lors d'études cliniques avec les différents schémas de vaccination mentionnés dans la section « Posologie » :

Population	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection
Sujets sains	0, 1, 6 mois 0, 1, 2 – 12 mois	au mois 7: ≥ 96 % au mois 1: 15 % au mois 3: 89 % au mois 13: 95,8 %
Sujets sains de 18 ans et plus	0, 7, 21 jours – 12 mois	au jour 28: 65,2 % au mois 2: 76 % au mois 13: 98,6 %

Les taux de séroprotection (SP) obtenus avec les deux dosages et calendriers approuvés chez des sujets de 11 à 15 ans inclus ont été mesurés jusqu'à 66 mois après la première dose de primo-vaccination et sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Groupes de vaccination	Taux de séroprotection						
	Mois 2	Mois 6	Mois 7	Mois 30	Mois 42	Mois 54	Mois 66
Engerix™-B 10 µg (calendrier 0, 1, 6 mois)	55,8 %	87,6 %	98,2 %	96,9 %	92,5 %	94,7 %	91,4 %
Engerix™-B 20 µg (calendrier 0, 6 mois)	11,3 %	26,4 %	96,7 %	87,1 %	83,7 %	84,4 %	79,5 %

Ces données montrent qu'une primo-vaccination par le vaccin ***Engerix™-B*** produit des anticorps anti-HBs circulants qui persistent pendant au moins 66 mois. Une fois la primo-vaccination terminée, aucune différence cliniquement significative des taux de séroprotection n'a été mise en évidence entre les deux groupes de vaccination pour chacune des évaluations réalisées. En effet, tous les sujets des deux groupes de vaccination (y compris les sujets ayant des titres d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l) ont reçu une dose d'épreuve 72 à 78 mois après la primo-vaccination. Un mois après la dose d'épreuve, une réponse anamnestique à la dose d'épreuve était observée chez tous les sujets, montrant qu'ils bénéficiaient tous d'une séroprotection (c.-à-d. des titres d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l). Ces données laissent penser que la protection conférée contre l'hépatite B peut persister grâce à la mémoire immunitaire chez tous les sujets ayant répondu à la primo-vaccination même ceux qui n'avaient plus un titre d'anticorps anti-HBs correspondant au seuil de séroprotection.
Rechallenge chez des sujets sains :
Des sujets (N = 284) âgés de 12 à 13 ans qui avaient été vaccinés pendant la petite enfance avec trois doses d'***Engerix™-B*** ont reçu une dose d'épreuve. Un mois plus tard, 98,9 % des sujets présentaient des titres d'anticorps séroprotecteurs.
Patients insuffisants rénaux, y compris patients sous hémodialyse :

Age (ans)	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection
16 et plus	0, 1, 2, 6 mois (2 x 20 µg)	au mois 3: 55,4 % au mois 7: 87,1 %

Patients diabétiques de type II :

Age (ans)	Schéma de vaccination	Taux de séroprotection au mois 7
20-39	0, 1, 6 mois (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
≥ 60		58,2 %

• Réduction de l'occurrence de carcinomes hépatocellulaires chez l'enfant :
Une réduction significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les enfants entre 6 et 14 ans à la suite d'une campagne nationale de vaccination contre l'hépatite B à Taiwan. On a vu se produire une nette baisse de la fréquence de l'antigène de l'hépatite B, dont la persistance est un facteur essentiel au développement du carcinome hépatocellulaire.

Données précliniques de sécurité
Les tests d'innocuité adéquats ont été effectués.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES
Liste des excipients
Présentation monodose
Chlorure de sodium, phosphate de sodium dihydraté, phosphate de sodium dihydrogéné, eau pour préparations injectables.
Le Polysorbate 20 est présent en tant que résidu du procédé de fabrication.
Présentation multidose
Chlorure de sodium, phosphate de sodium dihydraté, phosphate de sodium dihydrogéné, eau pour préparations injectables, 2-phénoxyéthanol comme agent de conservation.
Le Polysorbate 20 est présent en tant que résidu du procédé de fabrication.
Incompatibilités
Engerix™-B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.
Durée de conservation
La date d'expiration du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
Précautions particulières de conservation
Le vaccin doit être stocké entre +2°C et +8°C.
Les flacons entamés doivent être utilisés dans la journée.
NE PAS CONGELER ; jeter un vaccin qui a été congelé.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine de façon à protéger de la lumière.
Informations additionnelles sur la stabilité
Les données expérimentales suivantes donnent une indication sur la stabilité du vaccin et ne sont pas des recommandations de stockage (voir la section « Précautions spéciales de conservation »).
Engerix™-B a été conservé dans un réfrigérateur entre +2°C et +8°C pendant 48 mois sans perte significative de son activité.
Engerix™-B a été conservé à 37°C pendant 1 mois et à 45°C pendant 1 semaine sans perte de son activité.
Nature et contenu de la présentation
Engerix™-B est présenté dans un flacon de verre ou en seringues de verre pré-remplies.
Les flacons et les seringues pré-remplies sont fabriqués en verre neutre de type I qui est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne.
Au cours de l'entreposage, un léger dépôt blanc peut apparaître avec un surnageant clair et incolore. Une fois agité, le vaccin est légèrement opaque.
Mode d'emploi / de manipulation
Pendant la conservation, on peut observer un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et transparent. Bien agiter le vaccin avant utilisation afin d'obtenir une suspension blanche, légèrement opaque.
Avant administration, le vaccin doit être examiné visuellement pour détecter d'éventuelles particules étrangères et/ou un aspect physique anormal. En présence de l'un ou de l'autre, jeter le vaccin.
En cas d'emploi de flacon multidose, chacune des doses doit être prélevée au moyen d'une seringue et d'une aiguille stériles. Comme pour tous les autres vaccins, les doses de vaccin doivent être prélevées dans des conditions d'asepsie rigoureuses et toutes les précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu du flacon.
En cas d'emploi de flacon, utiliser des aiguilles différentes pour percer le caoutchouc d'étanchéité et pour injecter le vaccin.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans chaque pays.
***Engerix* et *Cervarix* sont des noms de marque des sociétés du groupe GSK.**

480782

Engerix™-B

Vacuna (adsorbida) antihepatitis B (ADNr)

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Vacuna de dosis de 10 µg
1 dosis (0.5 ml) contiene:
Antígeno de superficie de la hepatitis B[1, 2] 10 microgramos
[1]Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.25 miligramos de Al^{3+}
[2]Producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante
Vacuna de dosis de 20 µg
1 dosis (1 ml) contiene:
Antígeno de superficie de la hepatitis B[1, 2] 20 microgramos
[1]Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.50 miligramos de Al^{3+}
[2]Producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante.

La vacuna está altamente purificada y excede los requerimientos de la OMS para vacunas recombinantes de hepatitis B. Ninguna sustancia de origen humano se utiliza en su fabricación.

FORMA FARMACÉUTICA
Suspensión para inyección.
Suspensión blanca turbia.
Tras el almacenamiento, puede observarse un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente.

INFORMACIÓN CLÍNICA
Indicaciones
Engerix™-B está indicada para la inmunización activa contra la infección del virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por medio de la inmunización con ***Engerix™-B,*** ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección de hepatitis B.

Se espera que a largo plazo, la inmunización contra hepatitis B reduzca no sólo la incidencia de esta enfermedad sino también su complicación crónica como la hepatitis B activa crónica y cirrosis asociada a hepatitis B.
En áreas de **baja prevalencia** de hepatitis B, la inmunización se recomienda particularmente a quienes pertenecen a grupos identificados como de mayor riesgo de infección (ver más adelante); sin embargo, la inmunización universal de todos los lactantes y adolescentes contribuirá al control de la hepatitis B en la población.
En áreas de **prevalencia intermedia y elevada** de hepatitis B, con la mayoría de la población en riesgo de adquirir el VHB, la mejor estrategia es proporcionar vacunación universal a neonatos, lactantes, niños y adolescentes, así como a adultos que pertenezcan a grupos de mayor riesgo de infección.
La OMS, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización en EE.UU. (ACIP, por sus siglas en inglés) y la Academia Americana de Pediatría apoyan que la vacunación de recién nacidos y/o adolescentes es la estrategia óptima para el control de la hepatitis B en todos los países.
Grupos identificados en mayor riesgo de infección:
- **Personal al cuidado de la salud.**
- **Pacientes que reciben con frecuencia productos sanguíneos.**
- **Personal y residentes de instituciones.**
- **Personas en mayor riesgo debido a su comportamiento sexual.**
- **Usuarios ilícitos de drogas adictivas inyectables.**
- **Viajeros a áreas con alta endemia de VHB.**
- **Lactantes nacidos de madres portadoras de VHB.**
- **Personas originarias de áreas con alta endemia de VHB.**
- **Pacientes con anemia de células falciformes.**
- **Pacientes que son candidatos para trasplante de órganos.**
- **Contactos hogareños de cualquiera de los grupos mencionados anteriormente y de pacientes con infección aguda o crónica por VHB.**
- **Sujetos con enfermedad hepática crónica o en riesgo de desarrollarla (por ejemplo, portadores del virus de la hepatitis C, personas que abusan del consumo del alcohol).**
- **Otros:** personal de la policía, brigada de bomberos, fuerzas armadas y cualquiera que por su trabajo o estilo personal de vida pueda estar expuesto al VHB.

Posología y administración
• **Posología**
Vacuna de la dosis de 20 µg. La dosis de 20 µg (en 1,0 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 16 años o mayores.
Vacuna de la dosis de 10 µg. La dosis de 10 µg (en 0,5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 15 años de edad inclusive.
Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación (véase el epígrafe "Farmacodinamia").
Programa de vacunación primario
– Todos los sujetos:
Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.
– Sujetos de 18 años de edad y mayores:
En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis (véase el epígrafe "Farmacodinamia" para los índices de seroconversión).
– Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:
Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis (véase el epígrafe "Farmacodinamia"). Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.
– Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:
El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4x (2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.
– Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:
Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de ***Engerix™-B*** 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B ≥ 10 UI/l.
– Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:
En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de ***Engerix™-B*** simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente (véase el epígrafe "Interacciones"). Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.
– Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:
La inmunización con ***Engerix™-B*** (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con ***Engerix™-B*** en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.
Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.
Dosis de refuerzo
No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.
Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos ≥ 10 UI/l.
Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.
• **Vía de administración**
Engerix™-B debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación.
Engerix™-B no debe administrarse en la región glútea o intradermicamente, ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

Contraindicaciones
Engerix™-B no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de ***Engerix™-B***.
La infección por el VIH no está considerada como una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B.

Advertencias y precauciones
Al igual que con otras vacunas, la administración de ***Engerix™-B*** debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad aguda febril severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.
Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista la infección no diagnosticada al momento de la inmunización. La vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B en dichos casos.
La vacuna no evitará infecciones provocadas por otros patógenos que se sabe que infectan el hígado, tales como el virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.
La respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B está relacionada con diversos factores, incluyendo edad mayor, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y vía de administración. Pueden considerarse dosis adicionales en sujetos que pueden responder menos a la administración (por ejemplo: más de 40 años de edad, etc.) de las vacunas de la hepatitis B.
En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, pacientes infectados con VIH y personas con un sistema inmunológico alterado, pueden no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs después del curso de inmunización primaria y por lo tanto, dichos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna (véase el epígrafe "Posología"- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis).
Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y supervisión apropiada siempre debe estar disponible en el caso infrecuente de producirse reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna.
Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.
Engerix™-B no debe aplicarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.
Engerix™-B no deberá bajo ninguna circunstancia administrarse por vía intravascular.
Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas (véase el epígrafe "Farmacodinamia").
Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interacciones
La administración simultánea de ***Engerix™-B*** y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos bajos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando se administren en sitios diferentes.
Engerix™-B puede administrarse concomitantemente con DTP, DT y/o vacunas contra la poliomielitis, si esto se ajusta adecuadamente con el esquema de inmunización recomendado por las Autoridades de Salud del país.
Engerix™-B también puede administrarse conjuntamente con las vacunas contra sarampión-parotiditis-rubéola, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis A y BCG.
Engerix™-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (***Cervarix™***).
La administración de ***Engerix™-B*** al mismo tiempo que ***Cervarix™*** no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV. Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fueron más bajas en la coadministración, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación debido a que los índices de seroprotección no se vieron afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml fue de 97.9% para la vacunación concomitante y de 100% para ***Engerix™-B*** solo.
Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B
Engerix™-B puede utilizarse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado ya sea con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética, o como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un curso de inmunización primaria con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética.

Embarazo y lactancia
Embarazo
No se tienen disponibles datos adecuados sobre el uso de la vacuna durante el embarazo humano ni estudios adecuados sobre reproducción animal.
Sin embargo, al igual que con todas las vacunas virales inactivadas, no se espera daño al feto. ***Engerix™-B*** debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario y las posibles ventajas sobrepasen los posibles riesgos para el feto.
Lactancia
No se tienen disponibles datos adecuados sobre el uso de la vacuna durante la lactancia ni estudios adecuados sobre reproducción animal.
No se ha establecido ninguna contraindicación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Es poco probable que la vacuna produzca algún efecto en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas
El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.
Las frecuencias se comunican como:
Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100, <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000, <1/100)
Raras: (≥1/10.000, <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000) incluyendo notificaciones aisladas

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
Ensayos clínicos		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre (≥37.5°C)
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
Datos de post-marketing		
Infecciones e infestaciones		Meningitis
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Trombocitopenia
Trastornos inmunológicos		Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis
Trastornos vasculares		Hipotensión, vasculitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos		Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo		Artritis, debilidad muscular

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de ***Engerix™-B*** 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de ***Engerix™-B*** 10 µg.

Sobredosis
Se han reportado casos de sobredosis durante la vigilancia de post-comercialización.
Las reacciones adversas reportadas después de la sobredosis fueron similares a las reportadas con la administración normal de la vacuna.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico: Vacuna contra la hepatitis B, código ATC J07BC01
Engerix™-B induce la producción de anticuerpos humorales específicos contra el AgHBs (anticuerpos anti-HBs). Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l se correlacionan con la protección contra la infección del VHB.
• Eficacia protectora:
Grupos en riesgo:
En estudios de campo, se demostró una eficacia protectora entre el 95% y 100% en recién nacidos, niños y adultos en riesgo.
Se demostró una eficacia protectora del 95% en recién nacidos de madres con AgHB positivo, inmunizados de acuerdo con los esquemas 0, 1, 2 y 12 meses o 0, 1 y 6 meses, sin la administración concomitante de IgHB al nacimiento. Sin embargo, la administración simultánea de IgHB y la vacuna al nacimiento, incrementó la eficacia protectora a 98%.
Veinte años después de la vacunación primaria durante la primera infancia, los recién nacidos cuyas madres eran portadoras del VHB recibieron una dosis de exposición de ***Engerix™-B***. Un mes más tarde, al menos el 93 % de los sujetos (N=75) presentaba una respuesta anamnésica, lo que demuestra el desarrollo de memoria inmunitaria.
Sujetos sanos:
La tabla adjunta resume los niveles de seroprotección (es decir porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) obtenidos en ensayos clínicos con diferentes esquemas de vacunación mencionados en "Posología".

Población	Esquema	Niveles de seroprotección
Sujetos sanos	0, 1, 6 meses 0, 1, 2 – 12 meses	al mes 7: ≥ 96 % al mes 1: 15 % al mes 3: 89 % al mes 13: 95.8 %
Sujetos sanos de 18 años y mayores	0, 7, 21 días – 12 meses	al día 28: 65.2 % al mes 2: 76 % al mes 13: 98.6 %

Los índices de seroprotección (SP) obtenidos con las dos dosis y programas diferentes autorizados en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, fueron evaluados hasta 66 meses después de la primera dosis de la vacunación primaria y se presentan en la tabla a continuación:

Grupos de vacuna	Tasa de Seroprotección						
	Mes 2	Mes 6	Mes 7	Mes 30	Mes 42	Mes 54	Mes 66
Engerix™-B 10 µg (programa de 0, 1, 6 meses)	55.8 %	87.6 %	98.2 %	96.9 %	92.5 %	94.7 %	91.4 %
Engerix™-B 20 µg (programa de 0, 6 meses)	11.3 %	26.4 %	96.7 %	87.1 %	83.7 %	84.4 %	79.5 %

Estos datos muestran que una vacunación primaria con la vacuna ***Engerix™-B*** induce anticuerpos anti-HBs circulantes que persisten durante al menos 66 meses. Tras haber completado la serie de vacunación primaria, no se observa en ningún punto de tiempo ninguna diferencia clínicamente significativa en los índices de seroprotección al compararse los 2 grupos de vacuna. En efecto, todos los sujetos en ambos grupos de vacuna (incluidos los sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs < 10 UI/l) recibieron una dosis de exposición entre los 72 y 78 meses después de la vacunación primaria. Un mes después de la dosis de exposición, todos los sujetos presentaron una respuesta anamnésica a la dosis de exposición y se hallaron seroprotegidos (es decir, con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l). Estos datos sugieren que la protección contra la hepatitis B todavía podía darse a través de la memoria inmunitaria en todos los sujetos que respondieron a la vacunación primaria pero que habían perdido el nivel de seroprotección de anticuerpos anti-HBs.
Repetición de la exposición en sujetos sanos:
Se administró una dosis de exposición a sujetos (N=284) de 12 a 13 años vacunados durante la primera infancia con 3 dosis de ***Engerix™-B***. Un mes más tarde, se observó que el 98,9 % de los sujetos se encontraban seroprotegidos.
Pacientes con insuficiencia renal incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis:

Edad (años)	Plan	Tasa de seroprotección
16 y más	0, 1, 2, 6 meses (2 x 20 µg)	en el mes 3: 55.4 % en el mes 7: 87.1 %

Pacientes con diabetes tipo II:

Edad (años)	Plan	Tasa de seroprotección en el Mes 7
20-39	0, 1, 6 meses (20 µg)	88.5 %
40-49		81.2 %
50-59		83.2 %
≥ 60		58.2 %

• Reducción en la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños:
En niños de 6 a 14 años de edad se ha observado una reducción significativa en la incidencia del carcinoma hepatocelular después de la vacunación nacional contra hepatitis B en Taiwán. Se presentó una disminución significativa en la prevalencia del antígeno de hepatitis B, cuya persistencia es un factor esencial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular.

Datos de seguridad preclínicos
Se han llevado a cabo pruebas apropiadas de seguridad.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista de excipientes
Presentación monodosis
Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidratado, fosfato diácido de sodio, agua para inyección.
Polisorbato 20 está presente como residuo del proceso de fabricación.
Presentación multidosis
Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidratado, fosfato diácido de sodio, agua para inyección, 2-fenoxietanol como conservante.
Polisorbato 20 está presente como residuo del proceso de fabricación.
Incompatibilidades
Engerix™-B no debe mezclarse con otras vacunas.
Período de caducidad
La fecha de caducidad de la vacuna se indica en la etiqueta y en el empaque.
Precauciones especiales de conservación
La vacuna debe conservarse entre +2°C y +8°C.
Los viales parcialmente utilizados deben utilizarse el mismo día.
NO CONGELAR; desechar si la vacuna se congela.
Conservar el producto en el envase original para protegerlo de la luz.
Información adicional sobre la estabilidad
Los siguientes datos experimentales dan un indicio de la estabilidad de las vacunas y no son recomendaciones de conservación (ver apartado precauciones especiales de conservación).
Engerix™-B ha sido conservado en el refrigerador entre +2°C y +8°C durante 48 meses sin pérdida significativa de la potencia.
Engerix™-B ha sido conservado a 37°C durante 1 mes y a 45°C durante 1 semana sin pérdida de su potencia.
Naturaleza y contenido del envase
Engerix™-B se presenta en un vial de vidrio o en jeringas prellenadas.
Los viales y jeringas prellenadas están hechos de vidrio neutro tipo I, que cumple con los requerimientos de la Farmacopea Europea.
Instrucciones para el empleo/manejo
Al almacenarse, el contenido puede presentar un fino depósito blanco con un sobrenadante incoloro transparente. Antes del uso, la vacuna deberá agitarse bien a fin de obtener una suspensión blanca ligeramente opaca.
Antes de su administración, la vacuna debe inspeccionarse visualmente para detectar cualquier partícula extraña y/o aspecto físico anormal. En caso de que se observe alguna de estas anomalías, la vacuna deberá desecharse.
Cuando se utilice un vial multidosis, cada dosis debe ser extraída con una jeringa y aguja estériles. Como con otras vacunas, la dosis debe ser retirada bajo estrictas condiciones de asepsia y deben tomarse precauciones para evitar la contaminación del contenido.
Cuando se utilice un vial, use diferentes agujas para perforar el tapón de goma y para inyectar la vacuna.
Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de conformidad con los requisitos locales
No todas las presentaciones existen en todos los países.
***Engerix* y *Cervarix* son marcas registradas del Grupo de Compañías GSK.**

International Product Information version number: GDS014/IPI010/15y (04/11/2014)

Manufacturer/Fabricant/Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00