

Version:	1
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 510174	
Manufacturing Site(s): GSK_WAVRE_BELGIUM	
Product Market Trade Name: Engerix B	
Approving Market(s): MARKET GROUP-Gulf and Near East	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number) BIO_DRW196	
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A	
Material Type: N/A	N/A
Total Colours & Varnishes: 1	
BLACK	
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 7.0pt	
Smallest Text Size: 7.0pt	
Leading: 7.5pt	
Horizontal Scale: 100%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

200 mm Measuring Bar
If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

NOTE TO MARKET
Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

Engerix-B
Vacuna anti-hepatitis B (ADNr) (adsorbido)
Suspensión inyectable
COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Vacuna de dosis de 10 µg
1 dosis (0.5 ml) contiene:
Antígeno de superficie de la hepatitis B 1 10 microgramos
*Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.25 miligramos de Al³⁺
*Producción 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 2 20 microgramos
*Adsorbido en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.50 miligramos de Al³⁺
*Producción 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.
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 hepática.
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 pertenecen 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 inyectables.
• Viajeros a áreas con alta endemicidad de VHB.
• Lactantes nacidos de madres portadoras de VHB.
• Personas originarias de áreas con alta endemicidad de VHB.
• Pacientes con anemia de células falciformes.
• Pacientes que son candidatos para trasplante de órganos.
• Contactos cercanos 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, consumo excesivo de alcohol, personas que abusan del consumo de 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 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 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 19 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 inmunización simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.
- Sujetos de 20 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 hemodilísis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de dosis de 0 y 6 meses de la vacuna de 10 µg.
- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodilísis de 16 años y mayores: El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodilísis, es cuatro dosis dobles (2x2 x 20 µg) al 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 hemodilísis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:
Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodilísis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1 y 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 cuyos padres sean portadores 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 hemodilísis 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 deltoides 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 insuficiencia de coagulación.
Engerix-B no debe administrarse en la región glútea o intradurmérica; 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 VHB 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.
Engerix-B no debe administrarse en sujetos con infección glútea o intradurmérica; 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 VHB 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.
Engerix-B no debe administrarse en sujetos con infección glútea o intradurmérica; ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

Propiedades farmacológicas
Interacciones
La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos 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* 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 medidas geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fueron más bajas en la administración, 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 aceptables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.
Intercambialidad 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 sobrepasan 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 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)

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 (la formulación de 10 µg), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, 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 inyección	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	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 anafilácticas y reacciones similares a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hiposteasia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme subcutáneo
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 J07B01
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:**
Grupo 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 AgHBs 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 cuyos padres eran portadores 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 anamnéstica, 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	al mes 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2 – 12 meses	al mes 1: 15 %
		al mes 3: 89 %
Sujetos sanos de 20 años y mayores	0, 7, 21 días – 12 meses	al día 28: 65.2 %
		al mes 2: 76 %
		al mes 13: 96.6 %

Front side

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 7	Mes 6	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 %
Engerix-B 20 µg (programa de 0, 6 meses)	11.3 %	26.4 %	96.7 %	87.1 %	83.7 %	84.4 %

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 anamnéstica a la dosis de exposición y se hallaron seroprotectados (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 99.9 % de los sujetos se encontraban seroprotectados.
Pacientes con insuficiencia renal incluyendo pacientes sometidos a hemodilísis:

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:

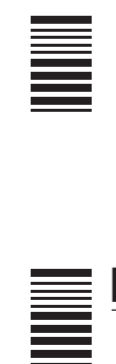
Edad (años)	Plan	Tasa de seroprotección en el mes 7
20-39	0, 1, 6 meses (20 µg)	88.5 %
40-49		81.2 %
50-59		83.2 %
≥ 60		58.2 %

• 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 Taiwan.
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.
LISTA DE EXCIPIENTES
Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidratado, fosfato dicálcico de sodio, agua para inyección. Polisorbato 20 está presente como residuo del proceso de fabricación.
Período de validez
La fecha de caducidad de la vacuna se indica en la etiqueta y en el empaque.
Precauciones especiales de conservación
Conservar en un refrigerador (2°C a 8°C).
No congelar. Conservar el producto en el envase original para protegerlo de la luz.
Los datos de estabilidad indican que Engerix-B es estable a temperaturas hasta 37°C durante 3 días o hasta 25°C durante 7 días. Estos datos están destinados a guiar a los profesionales de la salud en caso de una excursión temporal de temperatura solamente. Las condiciones de conservación están detalladas en el envase.

Naturaliza y contenido del envase
Engerix-B se presenta en viales de vidrio o en jeringas de vidrio prellenadas.
Los viales y jeringas prellenadas están hechos de vidrio neutro tipo I, que cumple con los requerimientos de la Farmacopea Europea.
No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.
Incompatibilidades
Engerix-B no debe mezclarse con otras vacunas.
Instrucciones de uso/manipulación
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 u/o aspecto físico anómalo. En caso de que se observe alguna de estas anomalías, no administrar la vacuna.
Cuando se utilice un vial, use diferentes agujas para perforar el tapón de goma y para inyectar la vacuna.
Todo producto no utilizado a manera de desecho debe eliminarse de conformidad con los requisitos locales.
Las marcas registradas son propiedad o tienen licencia del Grupo de Compañías GSK.

International Product Information version number: GSD0516P111/19 - Date of issue: 12/12/2019
©2020 GSK group of companies or its licensor

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



Engerix-B



Engerix-B
Hepatitis B (DNA) vaccine (adsorbed)
Suspension for injection
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
10 µg dose vaccine
1 dose (0.5 ml) contains:
Hepatitis B surface antigen 1 10 micrograms
*Adsorbato en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.25 miligramos de Al³⁺
*Produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology
20 µg dose vaccine
1 dose (1 ml) contains:
Hepatitis B surface antigen 2 20 micrograms
*Adsorbato en hidróxido de aluminio, hidratado Total: 0.50 miligramos de Al³⁺
*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.
Turbid white suspension.
Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed.

CLINICAL INFORMATION
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.
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 will be followed. Either the 0, 1, 2 and 12 months or the 0, 1, 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 UI/L.
Booster data are available. The booster dose is as well tolerated as the primary vaccination course.
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.
Warnings and Precautions
HBV infection is not considered as a contraindication for hepatitis B vaccination.
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. born after 40 years of age etc.), additional doses may be considered.
In patients with renal insufficiency including patients undergoing haemodialysis, HBV 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.

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.
• 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 hepatitis B.
• 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 is likely to have contact with the general public or whose lifestyle may be exposed to HBV.

Dosage and Administration
• **Dosage**
20 µg dose vaccine. The 20 µg dose (in 1 ml suspension) is intended for use in subjects 20 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 19 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 20 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 a long duration 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).

Manufacturing site:
GSK, 510174

VACCINES

Additional Artwork Information Panel
Production Site:
GSK_WAVRE_BELGIUM
Material Weight:
N/A
Removable Part(s) No:
N/A
2D Pharmacode Value:
N/A
Unfolded Dimensions:
615 mm x 297 mm
Folded Dimensions:
210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT
GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.
GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

Text page 5

Text page 6

Text page 1

Text page 1

Back side

NOTE TO MARKET

Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

Version: 1	
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: 510174	
Manufacturing Site(s): GSK_WAVRE_BELGIUM	
Product Market Trade Name: Engerix B	
Approving Market(s): MARKET GROUP-Gulf and Near East	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (do NOT include version number): BIO_DRV196	
Material Spec. (do NOT include version number): N/A	
Material Type: N/A	
Total Colours & Varnishes: 1	
BLACK	
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 7,0pt	
Smallest Text Size: 7,0pt	
Leading: 7,5pt	
Horizontal Scale: 100%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

200 mm Measuring Bar
If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All supplies, providing a service to GSK, for printed components must ensure that they have a license for all fonts software used in conjunction with GSK artwork. The information and data on this form, software without a license cannot be used in any other way without the explicit written consent of GSK. All rights reserved. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers.

VACCINES

Additional Artwork Information Panel

Production Site: GSK_WAVRE_BELGIUM
Material Weight: N/A
Removable Part(s) No: N/A
2D Pharmacode Value: N/A
Unfolded Dimensions: 615 mm x 297 mm
Folded Dimensions: 210 mm x 34/32 mm

IMPORTANT

GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.

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

GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:

Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

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 immunisation 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 as a result.
Interactions
The simultaneous administration of Engerix-B and a standard dose of Hibig 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 administered together 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 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.
Breastfeeding 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 5,300 subjects. Frequencies are reported as:
Very common: (≥1/10)
Common: (≥1/100 to <1/10)
Uncommon: (≥1/1,000 to <1/100)
Rare: (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare: (<1/10,000)

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

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
		Thrombocytopenia
		Thrombocytopenia
		Anaphylaxis, allergic reactions including anaphylactoid reactions and mimicking serum sickness
		Paralysis, convulsions, hypoaesthesia, encephalitis, encephalopathy, neuropathy, neuritis
		Hypotension, vasculitis
		Angioneurotic oedema, lichen planus, erythema multiforme 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 overdose 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 1, 6 and 6 schedules without the concomitant administration of Hibig at birth. However, simultaneous administration of Hibig and vaccine at birth increased the protective efficacy to 98%.
Twenty years after primary vaccination during infancy, subjects born to mothers who have 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: 85.6 %
Healthy subjects 20 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 66
Engerix-B 10 µg (0, 1, 6 months schedule)	55.8 %	87.6 %	98.2 %	96.9 %	92.5 %	94.7 %
Engerix-B 20 µg (0, 6 months schedule)	11.3 %	26.4 %	96.7 %	87.1 %	83.7 %	84.4 %

This 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=264) 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		88.5 %
40-49	0, 1, 6 months	81.2 %
50-59	(20 µg)	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
Safety studies have been performed.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS
List of Excipients
Sodium chloride, sodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate, water for injections. Polysorbate 20 is present as residual from the manufacturing process.
Shelf Life
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.

Special Precautions for Storage
Store in refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light.
Stability data indicate that Engerix-B is stable at temperatures up to 37°C for 3 days or up to 25°C for 7 days. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only. The storage conditions are detailed on the packaging.

Nature and Contents of Container
Engerix-B is presented in glass vials or glass pre-filled syringes.
The vials and pre-filled syringes are made of neutral glass type I, which conforms to European Pharmacopoeia Requirements.
Not all presentations are available in every country.
Incompatibilities
Engerix-B should not be mixed with other vaccines.
Instructions for Use/Handling
Upon storage, a fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed. The vial/bottle 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, do not administer the vaccine.
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.
Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Engerix-B
Vaccin contre l'hépatite B (ADNr) (adsorbé)
Suspension injectable
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Dose de vaccin de 10 µg
1 dose (0, 5 ml) contient :
Antigène de surface de l'hépatite B 1* 10 microgrammes
*Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté Total : 0,25 milligrammes Al³⁺
*Produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie d'ADN recombinant
Dose de vaccin de 20 µg
1 dose (1 ml) contient :
Antigène de surface de l'hépatite B 1* 20 microgrammes
*Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté Total : 0,50 milligrammes Al³⁺
*Produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie d'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.
Suspension formant un trouble blanc.
Pendant la conservation, on peut observer un fin dépôt blanc avec un surnage incolore et transparent.
INFORMATIONS 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 réduira 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 acute et à cirrhose associée à l'hépatite B.

On prévoit qu'à long terme, l'immunisation contre l'hépatite B réduira 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 acute et à cirrhose associée à l'hépatite B.
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 acute.
L'OMS, le Comité Consultatif des E.U. sur les Procédures d'immunisation (US Immunisation Practices Advisory Committee – ACP) 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 les pays à forte prévalence.
Du fait de la durée 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 pendant des tels cas.
Les vaccins présentés 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.

Mises en garde et précautions
Engerix-B ne devra pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité connue à 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 supplémentaire au vaccin (voir rubrique « Posologie » - Patients insuffisants rénaux, y compris les patients sous hémodialyse).
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 pas considérée comme une contre-indication à l'immunisation.
Du fait de la durée 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 pendant des tels cas.
Les vaccins présentés 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.
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 de virus de l'hépatite C, personnes abusées 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 0,5 ml) est indiquée chez les sujets âgés de 20 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 19 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/ou le respect du calendrier vaccinal peut être garanti (voir rubrique « Pharmacodynamique »).
Calendrier de primo-vaccination
Tous sujets :
Un calendrier vaccinal à 0, 1, 6 et 6 mois confère une protection optimale le 7^{ème} mois et induit des titres élevés d'anticorps. Un calendrier accéléré, avec immunisation à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapidement et devrait permettre une meilleure compliance des patients. Avec ce schéma vaccinal, une 4^{ème} dose doit être administrée à 12 mois afin d'assurer une protection à long terme car les titres d'anticorps après la 3^{ème} 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 20 ans.
Dans des circonstances exceptionnelles chez les adultes, ou une protection encore plus rapide s'impose, par exemple pour les personnes qui se rendent dans des régions fortement endémiques où ce schéma vaccinal 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 4^{ème} dose 12 mois après la première injection (voir rubrique « Pharmacodynamique » pour les taux de séroconversion).
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, 6 et 6 mois sans administration concomitante d'iHBe à la naissance. Cependant, l'administration simultanée d'iHBe 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 anamnestic démontrant l'induction d'une mémoire immunitaire.
Sujets sains :
– Patients insuffisants rénaux de 16 ans et plus, y compris les patients sous hémodialyse ;
– Schéma de primo-vaccination avec des vaccins à base de dérivés plasmatiques, soit avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques, soit en phase de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu une séquence d'immunisation primaire composée de doses de vaccins à base de dérivés plasmatiques ou avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques.

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 phase de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu une séquence d'immunisation primaire composée de doses de vaccins à base de dérivés plasmatiques ou avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques.
Grossesse et allaitement
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 connus par le fœtus.

– 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 (iHBe), mais en un site d'injection séparé (voir rubrique « Interactions »). Dans ce cas, il est recommandé d'appliquer le vaccin vaccinal 0, 1, 2 et 12 mois.
– Nouveaux-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, 6 et 6 mois ; le premier schéma induit toutefois une réponse immunitaire plus rapide. Dans la mesure du possible, des iHBe doivent être administrés 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 IU/l.
La dernière relative 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 antéro-latérale 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 faible.
Contre-indications
Engerix-B ne devra pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité connue à 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 supplémentaire au vaccin (voir rubrique « Posologie » - Patients insuffisants rénaux, y compris les patients sous hémodialyse).
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 pas considérée comme une contre-indication à l'immunisation.
Du fait de la durée 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 pendant des tels cas.
Les vaccins présentés 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.

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 pas considérée comme une contre-indication à l'immunisation.
Du fait de la durée 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 pendant des tels cas.
Les vaccins présentés 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.

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 de virus de l'hépatite C, personnes abusées 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 0,5 ml) est indiquée chez les sujets âgés de 20 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 19 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/ou le respect du calendrier vaccinal peut être garanti (voir rubrique « Pharmacodynamique »).
Calendrier de primo-vaccination
Tous sujets :
Un calendrier vaccinal à 0, 1, 6 et 6 mois confère une protection optimale le 7^{ème} mois et induit des titres élevés d'anticorps. Un calendrier accéléré, avec immunisation à 0, 1 et 2 mois, confère une protection plus rapidement et devrait permettre une meilleure compliance des patients. Avec ce schéma vaccinal, une 4^{ème} dose doit être administrée à 12 mois afin d'assurer une protection à long terme car les titres d'anticorps après la 3^{ème} 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 20 ans.
Dans des circonstances exceptionnelles chez les adultes, ou une protection encore plus rapide s'impose, par exemple pour les personnes qui se rendent dans des régions fortement endémiques où ce schéma vaccinal 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 4^{ème} dose 12 mois après la première injection (voir rubrique « Pharmacodynamique » pour les taux de séroconversion).
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, 6 et 6 mois sans administration concomitante d'iHBe à la naissance. Cependant, l'administration simultanée d'iHBe 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 anamnestic démontrant l'induction d'une mémoire immunitaire.
Sujets sains :
– Patients insuffisants rénaux de 16 ans et plus, y compris les patients sous hémodialyse ;
– Schéma de primo-vaccination avec des vaccins à base de dérivés plasmatiques, soit avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques, soit en phase de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu une séquence d'immunisation primaire composée de doses de vaccins à base de dérivés plasmatiques ou avec d'autres vaccins obtenus par manipulations génétiques.

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 phase de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu une séquence d'immunisation primaire