

Enerix™-B

1 - Dénomination commerciale du produit thérapeutique

Enerix™-B

2 - Composition qualitative et quantitative

Le vaccin contre l'hépatite B **Enerix™-B** est une suspension stérile contenant l'antigène de surface majeur purifié du virus fabriqué par technologie d'ADN recombinant, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

L'antigène est produit par culture d'une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), obtenue par manipulation génétique, qui est porteuse du gène codant pour l'antigène de surface majeur du virus de l'hépatite B (VHB). Cet antigène de surface de l'hépatite B (HBSAg) exprime dans des cellules de levures, est purifié par le biais de plusieurs étapes physico-chimiques. Les HBSAg s'organisent spontanément, sans traitement, en particules sphériques, en particulier sous la forme d'un dimère moyen de 20 nm, contenant des polyprotéides d'HBSAg non glycosylés et une matrice lipidique constituée principalement de phospholipides. Des tests approfondis ont démontré que ces particules présentent les propriétés caractéristiques des HBSAg naturel.

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.

Une dose de vaccin de 20 µg (en suspension dans 1,0 ml) contient 20 µg d'HBSAg.

Une dose de vaccin de 10 µg (en suspension dans 0,5 ml) contient 10 µg d'HBSAg.

3 - Forme pharmaceutique

Suspension injectable

4 - Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Enerix™-B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le VHB, causée par tous les sous-types connus de sujets de tous âges considérés comme soumis à des risques d'infection au VHB. On peut s'attendre à ce que l'immunisation avec **Enerix™-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'écoulement 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 acrus (voir ci-dessous), l'immunisation éventuelle de tous les enfants en bas âge et des adolescents contribue 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 acrus.

L'OMS, le Comité Consultatif des FU, 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 acrus:

- Professions de Santé
- Patients recevant fréquemment des produits sanguins.
- Personnel et résidents d'établissements spécialisés.
- Personnes soumises à des risques acrus 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 de 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, 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.

4.2 Posologie et méthode d'administration

• Posologie

Vaccin dose à 20 µg. La dose de 20 µg (dans une suspension de 1 ml) est indiquée chez les sujets âgés de 20 ans et plus.

Vaccin dose 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.

Depuis 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 5.1 "Propriétés pharmacodynamiques").

Calendrier de primovaccination

• 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, confère 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 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 20 ans

Dans des circonstances exceptionnelles 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 avant d'entrer dans un mois, il suffirait d'administrer un premier schéma à 0, 1 et 2 mois, suivi d'une 4ème dose à 12 mois, ce qui est recommandé d'administrer une 4ème dose 12 mois après la première injection (voir rubrique 5.1 - "Propriétés pharmacodynamiques" - 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 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 5.1 - "Propriétés pharmacodynamiques"). 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 hémodialysés, 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 primovaccination par trois injections, 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 élevé 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 **Enerix™-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 élevé et 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 de **Enerix™-B** peut être administrée en même temps que des immunoglobulines anti-hépatite B (IgHB), mais en un site d'injection séparé (voir rubriques 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'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 **Enerix™-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 immunoglobulines anti-hépatite B (IgHB) doivent être administrées simultanément avec **Enerix™-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 primovaccination n'a pas été établie ; cependant certains programmes officiels de vaccination incluent un rappel, ce qui doit être discuté avec le médecin.

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

• Méthode d'administration

Enerix™-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.

Enerix™-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.

4.3 Contre-indications

Enerix™-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'**Enerix™-B**.

Une infection à VHB n'est pas considérée comme étant une contre-indication à une vaccination contre l'hépatite B.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

De la même façon que pour d'autres vaccins, l'administration d'**Enerix™-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'accoucheance au labor et la dose d'administration. Chez les personnes âgées, la réponse immunitaire sera plus faible. 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 immunodéprimées, il est possible que des titres adéquats en anticorps anti-HBs ne puissent pas être obtenus à la suite de l'immunisation primaire, et de tels patients pourront donc nécessiter l'administration de doses supplémentaires de vaccin (voir rubrique 4.2 - "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.

Enerix™-B ne doit pas être administré dans la fesse ou par voie intradermique, ceci pouvant donner lieu à une réponse immunitaire atténuée.

Enerix™-B ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme avec toute vaccination, le vaccin peut, en plus d'une réponse immunitaire protectrice chez certains patients vaccinés (voir rubrique 5.1 "Propriétés pharmacodynamiques").

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration simultanée d'**Enerix™-B** et d'une dose standard d'IgHB ne donne pas lieu à des titres en anticorps anti-HB moindres, à condition qu'ils soient administrés à des endroits d'injection distincts.

Enerix™-B peut être administré de façon concomitante avec les vaccins DTP, DT et/ou antipoliomyélitique, si cela entre en ligne évatée dans le cadre d'un programme de vaccination recommandé par le ministère de la santé publique du pays concerné.

Enerix™-B peut également être administré avec d'autres vaccins à des intervalles de temps que les vaccins anti-toux/peu-oreillons-tubérole, les vaccins contre l'hémophilus influenza b, contre l'hépatite A et le BCG.

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.

4.6 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.

4.7 Effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines

Il est peu probable que le vaccin produise des effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Engerix™-B est en général bien toléré.

Les effets indésirables suivants, habituellement légers et passagers, ont été signalés à la suite de l'usage répandu du vaccin. De même que pour d'autres vaccins contre l'hépatite B, dans beaucoup de cas, la relation de cause à effet avec le vaccin n'a pas été établie.

Les événements indésirables sont décrits comme :

Très fréquents:

Fréquents:

Peu fréquents:

Rares:

Très rares:

Site d'administration; Fréquents: rougeur, douleur, oedème au site d'injection.

Effets systémiques; Rares: fatigue, fièvre, malaise, symptômes de type gripal / Très rares: anaphylaxie, réactions allergiques, incluant des réactions anaphylactiques et des réactions évoquant une maladie sérique.

Effets cardiovasculaires; Très rares: syncope, hypotension

Système nerveux central et périphérique; Rares: vertiges, céphalées, paresthésies / Très rares: paralysie, neuropathie, névrite (incluant syndrome de Guillain-Barré, névrite optique et sclérose en plaques), encéphalite, encéphalopathie, méningite, convulsions.

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

Infections hémopathiques; Très rare: thrombocytopénie

Affections hépatobiliaires; Rare: élévation des enzymes hépatiques

Affections musculo-squelettiques; Rares: arthralgies, myalgies / Très rare: arthrite

Peau et annexes; Rares: éruption, prurit, urticaire / Très rares: angioedème, érythème multiforme

Appareil vasculaire périphérique; Très rare: vasculite

Système lymphatique et réticulo-endothélial; Très rare: lymphadénopathie

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.

4.9 Surdosage

N'est pas applicable

5 • Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Engerix™-B induit des anticorps humoraux spécifiques contre HBsAg (anticorps anti-HBs). Un titre en anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/L est 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.

• Efficacité protectrice de 95 % a été mise en évidence chez les nouveau-nés, nés de mères séropositives pour HBsAg, immunisés selon les programmes à 0, 1 et 2 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 accroit l'efficacité protectrice jusqu'à 98 %.

• Taux de séroconversion chez les sujets à risque

Lorsque le programme de vaccination à 0, 1 et 6 mois est suivi, > 96 % des sujets vaccinés possèdent un niveau séroprotecteur d'anticorps 7 mois après la 1ère dose.

Lorsque le programme d'immunisation primaire à 0, 1 et 2 mois, plus une 4ème dose à 12 mois, est suivi, 15 % et 89% des sujets vaccinés présentent des niveaux séropositifs d'anticorps respectivement un et deux mois après la 4ème dose. Un mois après la 4ème dose, 95,8 % des sujets vaccinés ont atteint un niveau séroprotecteur d'anticorps.

Destiné à être utilisé dans des circonstances spéciales, le programme d'immunisation avec une immunisation primaire à 0, 7 et 21 jours, suivi d'une 4ème dose à 12 mois a pour résultat des niveaux séroprotecteurs d'anticorps chez 65,2 % et 76% des sujets vaccinés en moins d'une et cinq semaines respectivement, après que la série d'immunisations primaires a été terminée. Un mois après la 4ème dose, 98,6 % des sujets vaccinés ont atteint un niveau séroprotecteur d'anticorps.

• Taux de séroconversion chez les patients insuffisamment réajustés de 16 ans et plus, y compris les patients hémodialysés

Le programme d'immunisation avec quatre doses doubles (2 x 20 µg), administrées à la date 0, puis 1, 2 et 6 mois après la première dose a pour résultat des niveaux séroprotecteurs d'anticorps chez 55,4 % et 87,1 % des sujets vaccinés respectivement à 1 et 7 mois après la 1ère dose.

• Tableau comparatif des taux de séroprotection (SP) obtenus avec les deux dosages et calendriers approuvés chez des sujets de 11 à 15 ans inclus :

Groupes de vaccination	SP au mois 2 (%)	SP au mois 6 (%)	SP au mois 7 (%)
Engerix™-B 10 µg (calendrier 0, 1, 6 mois)	55,6	87,6	98,2
Engerix™-B 20 µg (calendrier 0, 6 mois)	11,3	26,4	96,7

• Réduction de l'occurrence de carcinomes hépatocellulaires chez l'enfant:

Les réductions significatives 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 Taïwan. 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

N'est pas applicable

5.3 Données d'innocuité précliniques

Les tests d'innocuité adéquats ont été effectués.

6 - Données pharmacologiques

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde d'aluminium, chlorure de sodium, phosphate de sodium dihydraté, phosphate de sodium dihydrogéné, Polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Présentations à doses multiples contenant 2-phényléthanol comme agent de conservation.

6.2 Incompatibilités

Engerix™-B ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.

6.3 Durée de conservation

La date d'expiration du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

6.4 Précautions spéciales de conservation

Les nouveaux flacons et les flacons partiellement utilisés doivent être stockés entre +2°C et +8°C.

Les flacons entamés doivent être utilisés dans la journée.

NE PAS CONGÉLER ; jeter un vaccin qui a été congelé.

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 immunogénicité chez l'homme.

6.5 Nature et contenu du récipient

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 1 qui est conforme aux exigences de la Pharmacopée européenne.

Au cours de l'entreposage, un léger dépôt blanc peut apparaître avec un surajustage clair et incolore. Une fois agité, le vaccin est légèrement opaque.

6.6 Mode d'emploi, de manipulation et de destruction (si nécessaire)

Avant de procéder à la vaccination, le vaccin doit être examiné visuellement pour détecter d'éventuelles particules étrangères et/ou une coloration inhabituelle. Avant d'être utilisé, le vaccin Engerix™-B doit être bien agité jusqu'à l'obtention d'une suspension blanche légèrement opaque. Si le contenu du flacon ne correspond pas à cette description, éliminez-le.

En cas d'emploi de flacon multidoses, 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 retirées dans des conditions d'asépsie 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.

Pour tous renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Engerix-B est un nom de marque.