APROVADO EM
23-11-2012
INFARMED

Resumo das CAracterísticas do MEdicamento

1. Nome do Medicamento

ENGERIX B 10 microgramas/0,5 ml
Suspensão injetável, multidose
Vacina contra a hepatite B (ADNr) (adsorvida) (VHB)

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

1 dose (0,5 ml) contém:

Antigénio de superfície da hepatite B 1,2 10 microgramas

1 Adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado Total: 0,25 miligramas de Al3+
2 Produzido em células de levedura (Saccharomyces cerevisiae) por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Suspensão injetável.
A suspensão é branca e turva.

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

ENGERIX B está indicado na imunização ativa contra a infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) causada por todos os subtipos conhecidos em indivíduos não imunes. Os grupos da população que devem ser imunizados são determinados com base nas recomendações oficiais.

Pode esperar-se que a imunização com ENGERIX B também previna a hepatite D (provocada pelo agente Delta), uma vez que esta não ocorre na ausência de infeção pelo vírus da hepatite B.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dosagem

ENGERIX B (10 mg/0,5 ml) está indicado em indivíduos com idade até aos 15 anos, inclusive, incluindo recém-nascidos. ENGERIX B (20 mg/1 ml) está indicado em indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos.

No entanto, ENGERIX B (20 mg/1 ml) pode também ser administrado em indivíduos desde os 11 anos até aos 15 anos de idade, inclusive, num esquema de 2 doses, quando existe um risco baixo de infeção pelo vírus da hepatite B durante o esquema de vacinação e quando possa ser assegurada a adesão ao esquema da vacinação completo (ver secção 5.1 e o Resumo das Características do Medicamento de ENGERIX B (20 mg/1 ml)).

Esquemas de imunização primária

- Indivíduos até aos 15 anos de idade, inclusive:

Podem recomendar-se dois esquemas de imunização primária:

Um esquema aos 0, 1 e 6 meses que confere uma proteção ótima no mês 7 e origina altas concentrações de anticorpos.

Um esquema acelerado, com imunização aos 0, 1 e 2 meses que confere proteção mais rapidamente, sendo esperada maior adesão do indivíduo à vacinação. Neste esquema, deve ser administrada uma quarta dose aos 12 meses para assegurar uma proteção a longo prazo, pois após a terceira dose, as concentrações de anticorpos são inferiores às alcançadas com o esquema 0, 1 e 6 meses. Em lactentes, este esquema permite a administração simultânea da vacina contra a hepatite B com outras vacinas infantis.

- Indivíduos com insuficiência renal, incluindo indivíduos submetidos a hemodiálise:

Os indivíduos com insuficiência renal, incluindo os indivíduos submetidos a hemodiálise apresentam uma resposta diminuída às vacinas contra a hepatite B. Podem ser utilizados ambos os esquemas de vacinação de 0, 1, 2 e 12 meses e 0, 1, 6 meses com ENGERIX B (10 mg/0,5 ml). Com base na experiência em adultos, a vacinação com doses superiores de antigénios pode melhorar a resposta imunitária. Deverá considerar-se a realização de análises serológicas após a vacinação. A administração de doses adicionais da vacina poderá ser necessária de modo a assegurar um nível protetor de anticorpos anti-HBs > 10 UI/l.

- Em caso de exposição conhecida ou presumível ao vírus da hepatite B:

Em situações em que tenha havido exposição recente ao vírus da hepatite B (por exemplo, picada com uma agulha contaminada), a primeira dose de Engerix B pode ser administrada em simultâneo com a imunoglobulina específica da hepatite B (IgHB), a qual, no entanto, deverá ser administrada em local de injeção diferente (ver secção 4.5). Recomenda-se o esquema de imunização aos 0, 1, 2 – 12 meses.

- Recém-nascidos filhos de mães portadoras de vírus da hepatite B:

A imunização destes recém-nascidos com Engerix B (10 mg/0,5 ml) deve-se iniciar na altura do nascimento, tendo sido seguidos dois esquemas de imunização. Pode ser utilizado quer o esquema 0,1, 2 e 12 meses quer o de 0, 1 e 6 meses. Contudo, o primeiro esquema origina uma resposta imunitária mais rápida. Quando disponíveis, as imunoglobulinas específicas da hepatite B (IgHB) devem ser administradas simultaneamente com Engerix B, em diferentes locais de administração, pois podem aumentar a eficácia protetora.

Estes esquemas de imunização podem ser adaptados, de acordo com práticas locais de imunização, no que diz respeito a idades recomendadas para a administração de outras vacinas infantis.

Dose de reforço

A informação atual não suporta a necessidade da administração da dose de reforço nos indivíduos imunocompetentes que responderam ao esquema completo de vacinação primária (Lancet 2000, 355:561).

No entanto, nos indivíduos imunocomprometidos (por exemplo, indivíduos com insuficiência renal crónica, indivíduos hemodialisados, indivíduos VIH positivos) deve ser administrada a vacinação de reforço para manter a concentração de anticorpos anti-HBs igual ou superior ao nível protetor aceite de 10 UI/l. Nestes indivíduos imunocomprometidos, é aconselhável um teste pós-vacinação de 6-12 meses em 6-12 meses.

As recomendações nacionais sobre a vacinação de reforço devem ser consideradas.

Permutabilidade entre vacinas contra a hepatite B

Ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação.

Modo de administração

ENGERIX B deve ser administrado por via intramuscular, na região deltoide em crianças ou na região antero-lateral da coxa em recém-nascidos, lactentes e crianças pequenas.

Excecionalmente, a vacina poderá ser administrada por via subcutânea, em doentes com trombocitopenia ou alterações da coagulação.

4.3 Contraindicações

ENGERIX B não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a indivíduos que tenham tido manifestações de hipersensibilidade após uma anterior administração de ENGERIX B.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, a administração de ENGERIX B deve ser adiada nos indivíduos com síndrome febril grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira não constitui uma contraindicação para a imunização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos tais como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tonicoclónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

Em virtude do longo período de incubação da hepatite B, é possível que uma infeção não reconhecida esteja presente no momento da vacinação. Nestes casos a vacina pode não prevenir a hepatite B.

A vacina não irá prevenir infeções causadas por outros patogéneos conhecidos que possam infetar o fígado, tais como os vírus da hepatite A, hepatite C e hepatite E.

Tal como qualquer vacina, a resposta imunitária protetora pode não ser alcançada em todos os indivíduos vacinados.

Foram observados vários fatores que diminuem a resposta imunitária às vacinas contra a hepatite B. Estes fatores incluem sexo masculino, obesidade, tabagismo, via de administração e algumas doenças crónicas subjacentes. Deve ser considerada a realização de exames serológicos nos indivíduos em risco de não atingirem a seroproteção após completarem o esquema de vacinação de Engerix B. A necessidade de administração de doses adicionais poderá ser considerada nos indivíduos que não respondam ou que obtenham uma resposta subótima ao esquema de vacinação.

Os indivíduos com doença hepática crónica ou infetados por VIH ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina deve ser aconselhada a estes doentes, uma vez que neles a infeção pelo vírus da hepatite B pode ser grave: a vacinação contra a hepatite B deve ser, assim, considerada caso a caso pelo médico. Em indivíduos infetados por VIH, bem como em indivíduos com insuficiência renal, incluindo indivíduos submetidos a hemodiálise e em indivíduos com o sistema imunitário diminuído, pode não se obter uma concentração adequada de anticorpos anti-HBs após o esquema de imunização primária. Estes doentes podem necessitar de administrações de doses adicionais da vacina.

ENGERIX B não deve ser administrado na região glútea ou por via intradérmica, pois estas vias de administração podem originar uma resposta imunológica diminuída.

ENGERIX B nunca deve, em nenhuma circunstância, ser administrado por via intravenosa.

O tiomersal (um composto organomercúrico) foi utilizado no processo de fabrico desta vacina estando presentes resíduos no produto final. Consequentemente podem ocorrer reacções de sensibilização.

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deve dispor-se de tratamento médico apropriado, para utilização imediata, caso ocorram reações anafiláticas após a administração da vacina.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e, particularmente, nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória.
Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de ENGERIX B e de uma dose padrão de imunoglobulina específica (Ig HB) não se traduz por concentrações de anticorpos anti-HBs mais baixas, desde que sejam administradas em locais de injeção diferentes.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra o Haemophilus influenzae tipo b, BCG, hepatite A, poliomielite, sarampo, papeira, rubéola, difteria, tétano e tosse convulsa.

ENGERIX B pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV). A administração de ENGERIX B ao mesmo tempo que Cervarix (vacina contra o HPV) não demonstrou interferência clinicamente relevante na resposta em anticorpos para os antigénios HPV. As concentrações médias geométricas de anticorpos anti-HBs foram inferiores na coadministração, mas a relevância clínica desta observação não é conhecida uma vez que a taxa de seroproteção permanece inalterada. A proporção de indivíduos que atingiram anti-HBs ≥ 10 mUI/ml foi de 97,9% para a administração concomitante e de 100% para a administração de ENGERIX B isoladamente.

Vacinas injetáveis diferentes devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

ENGERIX B pode ser utilizado para completar um esquema de imunização primária iniciado com outra vacina contra a hepatite B derivada de plasma ou de outra tecnologia de engenharia genética, ou se necessário, como reforço em indivíduos que fizeram previamente o esquema de imunização primária com vacinas contra a hepatite B derivadas do plasma ou de outra tecnologia de engenharia genética.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi avaliado o efeito do AgHBs no desenvolvimento fetal.

Contudo, tal como acontece com todas as vacinas víricas inativadas, não se esperam riscos nocivos para o feto. ENGERIX B só deverá ser usado na gravidez quando absolutamente necessário e quando as possíveis vantagens sejam superiores aos eventuais riscos para o feto.

Amamentação

O efeito de ENGERIX B em lactentes, decorrente da administração da vacina a mulheres durante o período de amamentação, não foi avaliado em ensaios clínicos, dado que não existe informação sobre excreção através do leite materno.

Não foi estabelecida qualquer contraindicação.

Fertilidade

ENGERIX B não foi avaliado em estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 Efeitos indesejáveis podem afetar a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis descritos seguidamente foram notificados após a administração de formulações contendo tiomersal e da formulação sem tiomersal.

Ensaios clínicos

Num ensaio clínico realizado com a formulação sem tiomersal, a incidência de dor, vermelhidão, inchaço, sonolência, irritabilidade, perda de apetite e febre foi comparável à incidência observada nos ensaios clínicos realizados com as formulações da vacina com tiomersal.

O perfil de segurança a seguir descrito tem como base a informação de 5329 indivíduos seguidos em 23 ensaios clínicos

As frequências por dose são descritas como:
Muito frequentes: (³1/10)
Frequentes: (³1/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (³1/1000 a <1/100)
Raros: (³1/10 000 a <1/1000)
Muito raros: (<1/10 000)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e do sistema linfático
Raros: linfadenopatia

Doenças do sistema nervoso
Muito frequentes: cefaleias
Frequentes: sonolência
Pouco frequentes: tonturas
Raros: parestesias

Doenças gastrointestinais
Frequentes: sintomas gastrointestinais (tais como náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raros: urticária, prurido, erupções cutâneas

Afeções dos musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Pouco frequentes: mialgia
Raros: artralgia

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: perda de apetite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor e vermelhidão no local da injeção, fadiga
Frequentes: febre (≥ 37,5ºC), mal-estar, inchaço no local da injeção, reações no local da injeção (tais como induração)
Pouco frequentes: doença semelhante à gripe

Perturbações do foro psiquiátrico
Muito frequentes: irritabilidade

Farmacovigilância pós-comercialização

Doenças do sangue e do sistema linfático
Trombocitopenia

Doenças do sistema nervoso
Encefalite, encefalopatia, convulsões, paralisia, nevrite (incluindo síndrome de Guillain-Barré, nevrite ótica e esclerose múltipla), neuropatia, hipostesia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Eritema multiforme, edema angioneurótico, líquen plano

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Artrite, fraqueza muscular

Infeções e infestações
Meningite

Vasculopatias
Vasculite, hipotensão

Doenças do sistema imunitário
Anafilaxia, reações alérgicas, incluindo reações anafilactóides e síndrome semelhante à doença do soro

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem durante a farmacovigilância pós-comercialização. Os acontecimentos adversos notificados após a sobredosagem foram semelhantes aos notificados com a administração normal da vacina.

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.1 – Vacinas e imunoglobulinas. Vacinas (simples e conjugadas). Vacina contra a hepatite B
Código ATC: J07BC01

APROVADO EM
23-11-2012
INFARMED

Engerix B induz anticorpos humorais específicos contra AgHBs (anticorpos anti-HBs). A concentração de anticorpos anti-HBs ≥10 UI/l está correlacionada com proteção contra a infeção pelo VHB.

Eficácia protetora

- Grupos de risco:
Em estudos de campo, demonstrou-se uma eficácia protetora compreendida entre 95% e 100% em recém-nascidos, crianças e adultos de risco.

Demonstrou-se uma eficácia protetora de 95% em recém-nascidos filhos de mães AgHBs positivas, imunizados de acordo com os esquemas de 0, 1, 2 e 12 ou de 0, 1 e 6 sem administração concomitante de IgHB no nascimento. No entanto, a administração de IgHB e vacina no momento do nascimento aumentou a eficácia protetora para 98%.

- Indivíduos saudáveis até aos 15 anos de idade, inclusive:

A tabela seguinte resume as taxas de seroproteção (isto é, a percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) obtidas em ensaios clínicos com os diferentes esquemas mencionados na secção 4.2:

População	Esquema	Taxa de seroproteção
Indivíduos saudáveis até aos 15 anos de idade, inclusive	0, 1, 6 meses 0, 1, 2 - 12 meses	no mês 7: ≥96% no mês 1: 15% no mês 3: 89% no mês 13: 95,8%

A informação incluída na tabela foi obtida com as vacinas contendo tiomersal. Dois ensaios clínicos adicionais, realizados com a formulação atual de ENGERIX B, que não contem tiomersal, em lactentes e adultos saudáveis, mostraram taxas de seroproteção semelhantes, comparativamente à formulação anterior de ENGERIX B com tiomersal.

Indivíduos saudáveis desde os 11 até os 15 anos de idade, inclusive:

As taxas de seroproteção (isto é, percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) obtidas num ensaio clínico comparativo com as duas dosagens diferentes e esquemas registados realizado em indivíduos desde os 11 anos até aos 15 anos de idade, inclusive, foram avaliadas até aos 66 meses após a administração da primeira dose da vacinação primária e encontram-se descritas na tabela seguinte (coorte ATP para a eficácia):

	Meses após a primeira dose de vacina:						
Esquema de vacinação	2	6	7	30	42	54	66
	% de seroproteção						
ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) (0, 1, 6 meses)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
ENGERIX B (20 µg/1 ml) (0, 6 meses)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

* No mês 7, 97,3% e 88,8% dos indivíduos dos 11 aos 15 anos de idade vacinados com ENGERIX B (10 mg/0,5 ml) (esquema de 0, 1, 6 meses) ou ENGERIX B (20 mg/1 ml) (esquema de 0, 6 meses), respetivamente, desenvolveram concentrações de anticorpos anti-HBs ≥100 mUI/ml. A concentração média geométrica (Geometric Mean Concentrations – GMC) foi de 7238 mUI/ml e 2739 mUI/ml, respetivamente.

Foi administrada uma dose de carga a todos os indivíduos de ambos os grupos da vacina (N=74) 72 a 78 meses após a vacinação primária. Um mês depois, todos os indivíduos obtiveram uma resposta anamnésica com a GMC a aumentar em 108 e 95 vezes do antes para os pontos após a dose de carga no esquema de primo-imunização de 2 doses e 3 doses, respetivamente e foi demonstrado estarem seroprotegidos. Esta informação sugere que a memória imunitária foi induzida em todos os indivíduos que responderam à vacinação primária, mesmo os que tinham perdido a seroproteção ao mês 66.

- Redução da incidência de carcinoma hepatocelular em crianças:
Foi estabelecida uma relação evidente entre a infeção por vírus da hepatite B e a ocorrência de carcinoma hepatocelular (CHC). A prevenção da hepatite B por vacinação traduz-se numa redução da incidência de CHC, como foi observado em crianças dos 6 aos 14 anos na Formosa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica satisfazem os requisitos da OMS.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

2-fenoxietanol
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico di-hidratado
Fosfato monossódico di-hidratado
Água para preparações injetáveis.

Para o adsorvente ver secção 2.

APROVADO EM
23-11-2012
INFARMED

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2ºC a 8ºC).
Não congelar; inutilizar a vacina caso esta tenha sido congelada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,5 ml de suspensão em frasco para injetáveis com 5 doses (vidro tipo I) com tampa (borracha de butilo). Embalagens de 1 ou 50.
5 ml de suspensão em frasco para injetáveis com 10 doses (vidro tipo I) com tampa (borracha de butilo). Embalagens de 1 ou 50.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após armazenagem, o conteúdo pode apresentar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente. Após agitação a vacina fica ligeiramente opaca.

A vacina deverá ser inspecionada visualmente antes da sua administração para detetar qualquer partícula estranha e/ou coloração. Inutilizar a vacina, caso o seu conteúdo apresente outro aspeto que não o referido anteriormente.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a abertura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Smith Kline & French Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. Número da Autorização de Introdução no Mercado

1 frasco para injetáveis multidose de 2,5 ml (5 x 10 μg):	3738481
50 frascos para injetáveis multidose de 2,5 ml (5 x 10 μg):	3738580
1 frasco para injetáveis multidose de 5 ml (10 x 10 μg):	3738689
50 frascos para injetáveis multidose de 5 ml (10 x 10 μg):	3738788

APROVADO EM
23-11-2012
INFARMED

9. Data da Primeira Autorização/Renovação da Autorização de Introdução no Mercado

Data da primeira autorização: 23 de junho de 1989

10. Data da Revisão do Texto