

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fendrix sospensione iniettabile
Vaccino antiepatite B (rDNA) (adiuvato, adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Antigene di superficie dell'epatite B ^{1, 2, 3} 20 microgrammi

¹adiuvato da AS04C che contiene
- 3-*O*-desacil-4'- monofosforil lipide A (MPL) 50 microgrammi

²adsorbito su alluminio fosfato (0,5 milligrammi Al³⁺ in totale)

³prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca lattiginosa. Dopo la conservazione si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fendrix è indicato in adolescenti e adulti a partire dai 15 anni di età per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causato da tutti i sottotipi conosciuti in pazienti, affetti da insufficienza renale (inclusi i pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vaccinazione primaria:

La vaccinazione primaria consiste di 4 dosi separate da 0.5 ml, somministrate secondo il seguente schema: : 1 mese, 2 mesi e 6 mesi dopo la prima dose.

Il ciclo di vaccinazione primario a 0, 1, 2 e 6 mesi una volta iniziato, deve essere completato con Fendrix e non con altri vaccini HBV disponibili sul commercio.

Dose di richiamo:

Poiché i pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi sono particolarmente esposti al virus dell'epatite B e presentano un rischio maggiore di infezione cronica, deve essere tenuta in debita considerazione quale misura precauzionale la somministrazione di una dose di richiamo al fine di assicurare una copertura anticorpale così come previsto dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali.

Fendrix può essere utilizzato come dose di richiamo dopo un ciclo di vaccinazione primaria effettuato sia con Fendrix stesso che con qualsiasi altro vaccino ricombinante contro l'epatite B.

Raccomandazioni particolari per la posologia in casi di esposizione al virus dell'epatite B sia nota che presunta:

Non sono stati prodotti dati sulla somministrazione contemporanea di Fendrix con immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG). Tuttavia, in circostanze nelle quali l'esposizione al virus dell'epatite B sia avvenuta recentemente (per esempio una puntura da ago contaminato), e laddove sia necessaria la somministrazione contemporanea di Fendrix e di una dose standard di immunoglobuline anti-epatite B, queste devono essere somministrate in siti di iniezione diversi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fendrix nei bambini di età inferiore ai 15 anni non è stata stabilita.

Modo di somministrazione:

Fendrix deve essere somministrato mediante una iniezione intramuscolare nella regione deltoidea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di altri vaccini anti-epatite B.

La somministrazione del vaccino va rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi. La presenza di un'infezione minore come un raffreddore non costituisce una controindicazione alla somministrazione del vaccino.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per tutti i vaccini iniettabili, deve essere sempre prontamente disponibile un trattamento medico adeguato e una sorveglianza in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

A causa del lungo periodo di incubazione dell'epatite B, è possibile che i soggetti siano già stati infettati prima dell'immunizzazione. In tali casi il vaccino non previene l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti quali virus dell'epatite A, virus dell'epatite C e dell'epatite E, o altri patogeni che infettano il fegato.

Come per ogni altro vaccino non in tutti i vaccinati può essere generata una risposta immunitaria protettiva.

Sono stati osservati un numero di fattori che riducono la risposta immunitaria ai vaccini per l'epatite B. Questi fattori includono l'età anziana, il genere maschile, l'obesità, il fumo, la via di somministrazione, e alcune malattie croniche latenti. Per quei soggetti che potrebbero essere a rischio di non raggiungere una sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di Fendrix dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di test sierologici. Per i soggetti che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni potrebbe essere necessario prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino.

Poiché la somministrazione intramuscolare nel gluteo può suscitare una risposta sub-ottimale al vaccino, questa via di somministrazione deve essere evitata.

In nessun caso Fendrix deve essere somministrato per via intradermica o endovenosa.

I pazienti con epatopatia cronica o con infezione da HIV o portatori di epatite C non devono essere esclusi dalla vaccinazione contro epatite B. Il candidato alla vaccinazione deve essere avvisato in quanto l'infezione da HBV in questi pazienti può essere più grave: la vaccinazione anti-epatite B deve quindi essere valutata caso per caso dal medico.

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

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

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati prodotti dati sulla somministrazione contemporanea di Fendrix e altri vaccini o con immunoglobuline specifiche anti-epatite B. Laddove sia necessaria la somministrazione contemporanea di specifiche immunoglobuline anti-epatite B e di Fendrix, queste devono essere somministrate in siti di iniezione diversi. Poiché non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di questi particolari vaccini con altri vaccini, si deve rispettare un intervallo di tempo di 2, 3 settimane.

Si può prevedere che nei pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con immunodeficienza possa non essere raggiunta una risposta immunitaria adeguata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di Fendrix in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, in relazione alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale.

La vaccinazione durante la gravidanza deve essere eseguita solo se il rapporto rischio-beneficio per la paziente supera il possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non ci sono dati sull'uso di Fendrix durante l'allattamento. In uno studio di tossicità riproduttiva nell'animale, che ha incluso dati di follow-up post-natale fino allo svezzamento (vedere paragrafo 5.3), non sono stati osservati effetti sullo sviluppo dei cuccioli. La vaccinazione deve essere effettuata solo se il rapporto rischio-beneficio per la paziente supera il possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

Fendrix altera moderatamente la capacità di guidare e di usare macchinari.

Alcuni degli effetti indesiderati citati nel paragrafo 4.8 possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Studi clinici, nei quali sono state somministrate 2.476 dosi di Fendrix in 82 pazienti in pre- emodialisi ed emodialisi e in 713 soggetti sani di età \geq a 15 anni, hanno permesso di documentare la reattogenicità del vaccino.

Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi

Il profilo di reattogenicità di Fendrix in un totale di 82 pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi è risultato generalmente sovrapponibile con quello osservato nei soggetti sani.

Elenco degli effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate in uno studio clinico condotto successivamente al ciclo primario della vaccinazione con Fendrix e ritenute correlate o possibilmente correlate alla vaccinazione sono state suddivise in base alla frequenza.

La frequenza è stata riportata come segue:

Molto comuni:	(\geq 1/10)
Comuni:	(\geq 1/100 a $<$ 1/10)
Non comuni:	(\geq 1/1.000 a $<$ 1/100)
Rari:	(\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000)
Molto rari:	($<$ 1/10.000)

Dati degli studi clinici

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comuni: disturbi gastrointestinali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: affaticamento, dolore

Comuni: febbre, gonfiore al sito di iniezione, rossore

Altri sintomi non comuni segnalati spontaneamente, considerati almeno possibilmente correlati alla vaccinazione sono: rigidità, altre reazioni al sito di iniezione ed eruzione maculopapulare.

Soggetti sani

Il profilo di reattogenicità di Fendrix nei soggetti sani è risultato generalmente sovrapponibile a quello osservato nei pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi.

In un ampio studio di confronto, randomizzato, in doppio cieco, sono stati arruolati soggetti sani (N= 713) per ricevere un ciclo di vaccinazione primaria di tre dosi di Fendrix o altro vaccino antiepatite B (N= 238) a 0, 1, 2 mesi. Le più comuni reazioni avverse riportate sono state le reazioni locali al sito di iniezione.

La vaccinazione con Fendrix comporta maggior numero di sintomi locali transitori rispetto al vaccino di confronto, accompagnati da dolore al sito di iniezione che risulta essere il sintomo locale più frequentemente riportato. Tuttavia i sintomi generali che sono stati osservati hanno avuto frequenze simili in entrambi i gruppi.

Le reazioni avverse riportate in uno studio clinico successivo alla vaccinazione primaria con Fendrix e ritenute almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state suddivise in base alla frequenza.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rari: vertigini

Patologie gastrointestinali

Comuni: disturbi gastrointestinali

Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Rari: tendinite, mal di schiena

Infezioni e infestazioni

Rari: infezione virale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: gonfiore al sito di iniezione, affaticamento, dolore, rossore

Comuni: febbre

Non comuni: altre reazioni al sito di iniezione

Rari: rigidità, vampate di calore, sete, astenia

Disturbi del sistema immunitario

Rari: allergia

Disturbi psichiatrici

Rari: nervosismo

A seguito di dosi successive allo schema di vaccinazione primario non è stato osservato alcun incremento nell'incidenza o nella gravità di queste reazioni avverse.

Non è stato osservato un incremento nella reattogenicità dopo la vaccinazione di richiamo rispetto alla vaccinazione primaria.

- Esperienza con vaccino epatite B:

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini antiepatite B, sono stati riportati in casi molto rari sincope, paralisi, neuropatia, neurite (inclusa sindrome di Guillain-Barrè, neurite ottica e sclerosi multipla), encefalite, encefalopatia, meningite e convulsioni. Non è stata stabilita la relazione causale con il vaccino.

Molto raramente, sono stati riportati con i vaccini antiepatite B anafilassi, reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi e manifestazioni simil reazioni da siero.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V*](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC01.

Fendrix induce specifici anticorpi umorali contro gli antigeni di superficie dell'epatite virale B (anticorpi anti-HBs). Un titolo anticorpale anti-HBs ≥ 10 mUI/ml è correlato alla protezione dall'infezione da HBV.

Ci si può aspettare che l'immunizzazione con Fendrix possa inoltre prevenire il contagio da epatite D (causata dall'agente delta), in quanto essa non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

Dati Immunologici

Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi:

In uno studio clinico di confronto condotto su 165 pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi (a partire dai 15 anni di età) sono stati osservati livelli protettivi di anticorpi umorali specifici (titolo anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) nel 74,4% dei soggetti che hanno ricevuto Fendrix (N=82) dopo un mese dalla somministrazione della terza dose (e cioè al terzo mese) in confronto al 52,4% dei pazienti nel gruppo di controllo che hanno ricevuto una doppia dose di un altro vaccino antiepatite B (N=83).

Al terzo mese i Titoli Geometrici Medi (GMTs) sono stati pari a 223,0 mUI/ml e 50,1 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente, con il 41,0% e il 15,9% dei soggetti con titoli anticorpali anti-HBs ≥ 100 mUI/ml rispettivamente.

Dopo il completamento del ciclo primario di quattro dosi (e cioè al settimo mese), il 90,9% dei soggetti che hanno ricevuto Fendrix risultavano essere sieroprotetti (≥ 10 mUI/ml) contro l'epatite B, in confronto al 84,4% dei soggetti inclusi nel gruppo di controllo e che avevano ricevuto un altro vaccino contro l'epatite B.

Al settimo mese GMTs sono stati pari a 3.559,2 mUI/ml e 933,0 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente, con l'83,1% e il 67,5% dei soggetti con titoli anticorpali anti-HBs ≥ 100 mUI/ml rispettivamente.

Persistenza anticorpale

Pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi:

In pazienti in pre-emodialisi ed emodialisi dopo un ciclo primario con Fendrix a 0, 1, 2, 6 mesi gli anticorpi anti-HBs hanno dimostrato di persistere per almeno 36 mesi. Al 36° mese l'80,4% di questi pazienti mantiene livelli protettivi di anticorpi (titoli anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) in confronto al 51,3% dei pazienti che hanno ricevuto un altro vaccino antiepatite B.

Al trentaseiesimo mese, i GMTs sono stati pari a 154,1 mUI/ml e 111,9 mUI/ml nel gruppo Fendrix e nel gruppo di controllo rispettivamente con il 58,7% ed il 38,5% dei soggetti che avevano titoli anticorpali anti-HBs ≥ 100 mUI/ml, rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono state studiate le proprietà farmacocinetiche di Fendrix o MPL da solo nell'uomo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun particolare rischio per l'uomo in base ai consueti studi sugli animali di tossicità acuta e ripetuta, farmacologia cardiovascolare e respiratoria e tossicità riproduttiva, inclusa la gravidanza e lo sviluppo peri e post-natale dei cuccioli fino allo svezzamento (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità il vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale, per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo (gomma butile), con o senza ago in confezioni da 1, o senza aghi in confezioni da 10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo conservazione, si può osservare un fine deposito bianco con un surnatante limpido e incolore.

Prima della somministrazione, il vaccino deve essere ben agitato al fine di ottenere una sospensione bianca lattiginosa.

Il vaccino, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente, sia prima che dopo la ricostituzione, per verificare l'assenza di particelle e/o qualsiasi cambiamento dell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere usato qualora abbia avuto luogo un qualsiasi cambiamento nell'aspetto fisico.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/0299/001

EU/1/04/0299/002

EU/1/04/0299/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 febbraio 2005

Data dell'ultimo rinnovo: 10 dicembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 – 1330 Rixensart
Belgio

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 – 1330 Rixensart
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non applicabile.