RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fendrix, suspension injectable.
Vaccin de l'hépatite B (ADNr) (avec adjuvant, adsorbé).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Antigène de surface de l'hépatite B[1,2,3]	20 microgrammes

[1]avec adjuvant AS04C contenant :

-3-*O*-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)[2]	50 microgrammes

[2]adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 milligramme Al^{3+} au total)

[3]produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae)* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORMES PHARMACEUTIQUES

Suspension injectable.

Suspension blanche trouble. Durant le stockage, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fendrix est indiqué chez les adolescents et les adultes de 15 ans ou plus pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B (VHB), ayant une insuffisance rénale (dont les patients pré-hémodialysés et hémodialysés).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination :

La primovaccination se compose de 4 doses de 0,5 ml administrées selon le schéma suivant : 1, 2 et 6 mois après la date d'administration de la première dose.

Une fois initiée, la primovaccination à 0, 1, 2 et 6 mois doit être poursuivie avec Fendrix, et non avec un autre vaccin commercialisé contre le virus de l'hépatite B.

Dose de rappel :

Les patients pré-hémodialysés et hémodialysés étant particulièrement exposés à l'infection par le virus de l'hépatite B et présentant un risque plus important d'être infectés de façon chronique, une administration d'une dose de rappel doit donc être recommandée pour assurer un taux d'anticorps protecteurs défini par les recommandations nationales et les directives.

Fendrix peut être utilisé en dose de rappel après une primovaccination par Fendrix ou par un autre vaccin recombinant commercialisé contre l'hépatite B.

Recommandation posologique spéciale en cas d'exposition connue ou présumée au virus de l'hépatite B :

Il n'existe pas de données relatives à l'administration concomitante de Fendrix et d'immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B (Ig HB). Cependant, en cas d'exposition récente au virus de l'hépatite B (par exemple par piqûre avec une aiguille contaminée), et que l'administration concomitante de Fendrix et d'une dose standard d'Ig HB est nécessaire, il est recommandé d'effectuer ces injections en des sites séparés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fendrix chez les enfants de moins de 15 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Fendrix doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

Hypersensibilité lors d'une précédente injection par un autre vaccin contre l'hépatite B.

L'administration de Fendrix doit être reportée chez les patients atteints d'infections fébriles aiguës sévères. La présence d'une infection bénigne comme un rhume, ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans le cas rare d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Etant donné la longue période d'incubation du virus de l'hépatite B, les patients peuvent avoir été infectés avant la vaccination. Dans ce cas, la vaccination peut ne pas prévenir l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite A, C ou E ou par d'autres agents pathogènes connus pour infecter le foie.

Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les patients vaccinés.

Il a été observé que certains facteurs réduisent la réponse immunitaire aux vaccins contre l'hépatite B. Ces facteurs incluent l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la voie d'administration et certaines maladies chroniques sous-jacentes. Un test sérologique devra être envisagé chez ces sujets à risque de ne pas être séroprotégés après un schéma complet de vaccination par Fendrix. Des doses supplémentaires peuvent être envisagées chez les sujets ne répondant pas ou répondant moins bien à l'administration du schéma de vaccination.

Une injection intramusculaire dans le muscle fessier pouvant conduire à une moins bonne réponse au vaccin, cette voie d'administration doit être évitée.

Fendrix ne doit en aucun cas être administré par voie intradermique ou intraveineuse.

Les patients atteints d'une pathologie hépatique chronique ou étant infectés par le VIH ou les porteurs du virus de l'hépatite C ne doivent pas être écartés de la vaccination contre l'hépatite B. Chez ces patients, l'infection par le virus de l'hépatite B pouvant être sévère, le vaccin peut être recommandé : la vaccination contre l'hépatite B doit être alors considérée au cas par cas par le médecin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Il n'existe pas de données relatives à l'administration concomitante de Fendrix et d'autres vaccins ou d'immunoglobulines spécifiques du virus de l'hépatite B. Si l'administration concomitante d'immunoglobulines spécifiques du virus de l'hépatite B et de Fendrix est nécessaire, les deux injections doivent être effectuées en des sites séparés. En l'absence de donnée disponible sur l'administration concomitante de ce vaccin avec d'autres vaccins, un intervalle de 2 à 3 semaines devra être respecté entre les 2 injections.

Une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez les patients traités par des immunosuppresseurs ou présentant un déficit immunitaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Fendrix chez la femme enceinte.
Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.
La vaccination ne doit être effectuée chez la femme enceinte que si le rapport bénéfice risque au plan individuel est supérieur aux risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Fendrix pendant l'allaitement. Dans une étude de toxicité sur la reproduction chez l'animal, incluant un suivi post-natal jusqu'au sevrage (voir rubrique 5.3), il n'a pas été observé d'effet sur le développement des jeunes animaux. La vaccination ne doit être effectuée que si le rapport bénéfice risque au plan individuel est supérieur aux risques potentiels chez le nouveau-né.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fendrix a une influence modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les essais cliniques au cours desquels 2 476 doses de Fendrix ont été administrées à 82 patients pré-hémodialysés et hémodialysés et à 713 sujets sains âgés de plus de 15 ans ont permis de documenter la réactogénicité du vaccin.

Patients pré-hémodialysés et hémodialysés

Le profil de réactogénicité de Fendrix sur un total de 82 patients pré-hémodialysés et hémodialysés a été généralement comparable à celui observé chez les sujets sains.

Liste des événements indésirables

Les événements indésirables survenus dans un essai clinique à la suite de la primovaccination par Fendrix, considérés comme étant liés ou possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Les fréquences rapportées sont :
Très fréquent : (≥1/10)
Fréquent : (≥1/100 et <1/10)
Peu fréquent : (≥1/1 000 et <1/100)
Rare : (≥1/10 000 et <1/1 000)
Très rare : (<1/10 000)

Données des essais Cliniques

Affections du système nerveux :
Très fréquent : céphalées

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : troubles gastro-intestinaux

Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :
Très fréquent : fatigue, douleur
Fréquent : fièvre, gonflement au site d'injection, rougeur

Des symptômes non sollicités, considérés comme étant possiblement liés à la vaccination ont été rapportés peu fréquemment : frissons, autres

réactions au site d'injection et rash maculo-papuleux.

Sujets sains

Le profil de réactogénicité de Fendrix chez les sujets sains a été généralement comparable à celui observé chez les patients pré-hémodialysés et hémodialysés.

Dans une large étude comparative randomisée en double aveugle, des sujets sains ont été inclus pour recevoir un schéma de primovaccination avec trois doses de Fendrix (N=713) ou un autre vaccin de l'hépatite B commercialisé (N=238) à 0, 1, 2 mois. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions locales au site d'injection.
La vaccination par Fendrix a induit plus de symptômes locaux transitoires par rapport au vaccin comparateur, une douleur au site d'injection étant le symptôme local sollicité le plus fréquemment rapporté.
Cependant, les symptômes généraux sollicités ont été observés avec des fréquences similaires dans les deux groupes.

Les effets indésirables survenus dans un essai clinique à la suite de la primovaccination par Fendrix, considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :

Affections du système nerveux :
Fréquent : céphalées

Affection de l'oreille et du labyrinthe :
Rare : vertige

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : troubles gastro-intestinaux

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Rare : tendinite, mal de dos

Infections et infestations :
Rare : infection virale

Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration :
Très fréquent : gonflement au site d'injection, fatigue, douleur, rougeur
Fréquent : fièvre
Peu fréquent : autre réaction au site d'injection
Rare : frissons, bouffées de chaleur, soif, asthénie

Affection du système immunitaire :
Rare : allergie

Affections psychiatriques :
Rare : nervosité

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité de ces effets indésirables n'a été observée après l'administration des doses successives du schéma de primovaccination.

Aucune augmentation de la réactogénicité n'a été observée après l'administration de la dose de rappel comparée aux doses de primovaccination.

- Expérience avec le vaccin contre le virus de l'hépatite B :

Suite à la large utilisation des vaccins contre le virus de l'hépatite B, dans de très rares cas, ont été rapportés : syncope, paralysie, neuropathie, névrite (y compris syndrome de Guillain-Barré, névrite optique et sclérose en plaques), encéphalite, encéphalopathie, méningite et convulsions. La relation causale avec le vaccin n'a pas été établie.

Le choc anaphylactique, les réactions allergiques y compris les réactions anaphylactoïdes et les pseudo maladies sériques, ont aussi été rapportés très rarement avec les vaccins de l'hépatite B.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il existe des données limitées sur le surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin, vaccin contre l'hépatite, code ATC J07BC01.

Fendrix induit l'apparition d'anticorps spécifiques contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps supérieur ou égal à 10 mUI/ml est considéré comme protecteur vis-à-vis de l'infection due au virus de l'hépatite B.

La survenue d'une hépatite D devrait être évitée du fait de l'immunisation par Fendrix, l'hépatite D (provoquée par le virus delta) n'apparaissant pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B.

Données immunologiques

Chez les patients pré-hémodialysés et hémodialysés :
Dans une étude clinique comparative menée chez 165 patients pré-hémodialysés et hémodialysés (âgés de 15 ans et plus), des taux protecteurs d'anticorps spécifiques (titre en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) ont été observés chez 74,4 % des patients ayant reçu Fendrix (N=82) un mois après la troisième dose (c'est-à-dire à mois 3) comparativement à 52,4 % des patients du groupe contrôle qui ont reçu une double dose d'un vaccin commercialisé contre l'hépatite B (N=83).

Au mois 3, les moyennes géométriques des titres en anticorps étaient respectivement de 223,0 mUI/ml et de 50,1 mUI/ml dans le groupe ayant reçu Fendrix et dans le groupe contrôle ; le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps anti-HBs ≥ 100 mUI/ml était respectivement de 41,0% et 15,9%.

Après administration des quatre doses du schéma de primovaccination (c'est-à-dire au mois 7), 90,9 % des patients ayant reçu Fendrix étaient séroprotégés (≥10 mUI/ml) contre le virus de l'hépatite B, comparé à 84,4 % des patients du groupe contrôle qui avaient reçu un vaccin commercialisé contre l'hépatite B.

Au mois 7, les moyennes géométriques des titres en anticorps étaient respectivement de 3 559,2 mUI/ml et de 933,0 mUI/ml dans le groupe ayant reçu Fendrix et dans le groupe contrôle ; le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps anti-HBs ≥ 100 mUI/ml était respectivement de 83,1 % et de 67,5 %.

Persistance des anticorps

Chez les patients pré-hémodialysés et hémodialysés :
Chez les patients hémodialysés ou pré-hémodialysés, les anticorps anti-HBs persistent au moins 36 mois après l'administration des 4 doses du schéma de primovaccination par Fendrix : 0, 1, 2, 6 mois. Au mois 36, 80,4 % de ces patients ont conservé un taux d'anticorps protecteurs (titre en anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) contre 51,3 % des patients ayant reçu un vaccin commercialisé contre l'hépatite B.

Au mois 36, les moyennes géométriques des titres en anticorps étaient respectivement de 154,1 mUI/ml et de 111,9 mUI/ml dans le groupe ayant reçu Fendrix et dans le groupe contrôle; le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps anti-HBs ≥ 100 mUI/ml était respectivement de 58,7 % et de 38,5%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de Fendrix ou du MPL seul n'ont pas été évaluées chez l'homme.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles chez l'animal de toxicité aiguë et de toxicité en administration répétées, de pharmacologie de sécurité sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire et de toxicité sur la reproduction, incluant la grossesse et le développement péri et post-natal des petits jusqu'à leur sevrage, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc. L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.
Boîtes de 1 et 10, avec ou sans aiguille(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

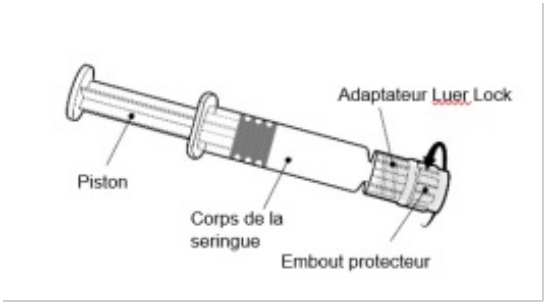
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Durant le stockage, un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore et limpide peut être observé.

Avant administration, le vaccin doit être bien agité pour obtenir une suspension blanche légèrement opalescente.

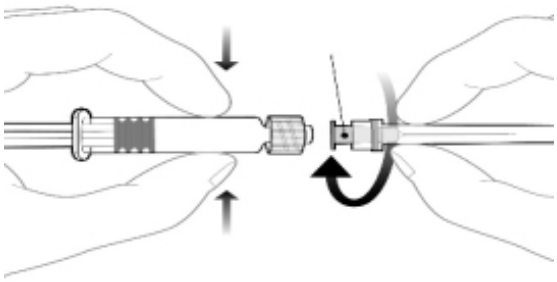
Le vaccin doit être inspecté visuellement avant et après remise en suspension pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et /ou une modification de l'aspect physique. Le vaccin ne doit pas être utilisé si une modification dans l'aspect du vaccin est apparue.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/04/0299/001
EU/1/04/0299/002
EU/1/04/0299/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02 février 2005
Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26/04/2023 (v13)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.