

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 5 microgrammi sospensione iniettabile
Vaccino dell'epatite B (DNA ricombinante)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Antigene di superficie del virus dell'epatite B, ricombinante (HBsAg)*..... 5 microgrammi
Adsorbito su idrossifosfato amorfo di alluminio solfato (0,25 milligrammi Al⁺)

* prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo 2150-2-3) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato, utilizzati durante il processo produttivo. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile
Sospensione bianca leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HBVAXPRO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti in individui dalla nascita fino a 15 anni di età considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite B.

Le specifiche categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

È possibile che la vaccinazione con HBVAXPRO possa prevenire anche l'infezione da virus dell'epatite D (causata dall'agente delta), dal momento che quest'ultima non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dalla nascita fino a 15 anni di età: 1 dose (0,5 ml) per ciascuna iniezione:

Vaccinazione primaria:

Un ciclo di vaccinazione deve includere almeno tre iniezioni.

Possono essere raccomandate due schedule di immunizzazione primaria:

0, 1, 6 mesi: due iniezioni con un intervallo di un mese; una terza iniezione 6 mesi dopo la prima somministrazione.

0, 1, 2, 12 mesi: tre iniezioni con un intervallo di un mese; una quarta dose deve essere somministrata al 12° mese.

Si raccomanda di somministrare il vaccino in accordo alle schedule di immunizzazione indicate. I lattanti che ricevono una schedula vaccinale accelerata (schedula con dosi a 0, 1, 2 mesi) devono ricevere la dose di richiamo al 12° mese per indurre titoli anticorpali più alti.

Richiamo:

Vaccinati immunocompetenti

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo in individui sani che hanno ricevuto un ciclo completo di vaccinazione primaria. Tuttavia, alcune schedule vaccinali locali attualmente includono una raccomandazione per una dose di richiamo, e tali schedule devono essere rispettate.

Vaccinati immunocompromessi (ad es., pazienti dializzati, pazienti sottoposti a trapianto, pazienti affetti da AIDS)

Nei vaccinati con un sistema immunitario compromesso, la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino deve essere presa in considerazione qualora i livelli anticorpali contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) risultino inferiori a 10 UI/l.

Rivaccinazione dei soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni

Quando i soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni vengono rivaccinati, il 15-25 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo la prima dose aggiuntiva e il 30-50 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo tre dosi aggiuntive. Tuttavia, poiché i dati relativi alla sicurezza del vaccino anti-epatite B sono insufficienti quando vengono somministrate dosi aggiuntive in eccesso rispetto alle serie raccomandate, la rivaccinazione eseguita dopo il completamento della prima serie non è raccomandata di routine. La rivaccinazione deve essere presa in considerazione per gli individui ad alto rischio, dopo aver valutato il beneficio della vaccinazione rispetto al potenziale rischio di aumento delle reazioni avverse locali o sistemiche.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare in casi particolari:

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare ai neonati nati da madri portatrici di virus dell'epatite B

- Alla nascita, una dose di immunoglobuline anti-epatite B (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dalla nascita e può essere somministrata contemporaneamente alle immunoglobuline anti-epatite B ma in un sito di iniezione diverso.
- Le dosi successive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula vaccinale locale raccomandata.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare a seguito di esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B (ad es., puntura di ago contaminato)

- Le immunoglobuline anti-epatite B devono essere somministrate il più rapidamente possibile dopo l'esposizione (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dall'esposizione e può essere somministrata contemporaneamente con le immunoglobuline anti-epatite B ma in un sito diverso di iniezione.

- Con la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (cioè in base al quadro sierologico del paziente), si raccomanda anche di eseguire un test sierologico per verificare la protezione a breve e lungo termine.
- Nel caso di individui non vaccinati o non completamente vaccinati, dosi aggiuntive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula di immunizzazione raccomandata. La schedula accelerata comprendente la dose di richiamo al 12° mese può essere proposta.

Modo di somministrazione

Questo vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare.

Il sito preferito per l'iniezione nei neonati e nei lattanti è l'area anterolaterale della coscia. Il sito preferito per l'iniezione nei bambini e negli adolescenti è il muscolo deltoide.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o a residui presenti in tracce (ad es., formaldeide e potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in individui con una malattia febbrile severa o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico adeguato deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato utilizzati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 2 e 4.8).

Prestare attenzione quando si vaccinano individui sensibili al lattice in quanto il tappo del flaconcino contiene gomma di lattice naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Per il monitoraggio clinico o di laboratorio di individui immunocompromessi o con esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B, vedere paragrafo 4.2.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in lattanti molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione dalle 48 alle 72 ore successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.8). Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

A causa del lungo periodo di incubazione del virus dell'epatite B, è possibile che un'infezione latente sia già presente al momento dell'immunizzazione. In questi casi il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come il virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E così come da altri patogeni che possono infettare il fegato.

Prestare attenzione quando si prescrive il vaccino a donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo vaccino può essere somministrato:

- con le immunoglobuline anti-epatite B, in un sito diverso di iniezione.
- per completare un ciclo di immunizzazione primaria o come dose di richiamo, in soggetti che hanno precedentemente ricevuto un altro vaccino anti-epatite B.
- contemporaneamente ad altri vaccini utilizzando siti di iniezione e siringhe differenti.

La somministrazione contemporanea del vaccino pneumococcico coniugato (PREVENAR) insieme con il vaccino dell'epatite B, somministrato in base alle schedule 0, 1 e 6 mesi e 0, 1, 2 e 12 mesi, non è stata sufficientemente studiata.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

HBVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne in gravidanza.

Il vaccino deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si prevede che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati osservati sono le reazioni al sito di iniezione: irritazione transitoria, eritema, indurimento.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito dell'impiego diffuso del vaccino.

Come per altri vaccini dell'epatite B, in molti casi, non è stata stabilita una relazione causale con l'impiego del vaccino.

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Reazioni locali (sito di iniezione): irritazione transitoria, eritema, indurimento	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Parestesia, paralisi (incluse paralisi di Bell, paralisi facciali), neuropatie periferiche (poliradicoloneurite, sindrome di Guillain Barré), neuriti (inclusa neurite ottica), mieliti (incluse mieliti trasverse), encefaliti, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, esacerbazione della sclerosi multipla, sclerosi multipla, convulsioni, cefalea, capogiro, sincope	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	
Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto raro ($< 1/10.000$)

c. Altre popolazioni speciali

Apnea in lattanti molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima) (vedere paragrafo 4.4).

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 stati riportati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di HBVAXPRO. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di HBVAXPRO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ¹antimicrobico, Codice ATC: J07BC01

Il vaccino induce la formazione di anticorpi umorali specifici contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg). Lo sviluppo di un titolo anticorpale contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) uguale o superiore a 10 UI/l, misurato da 1 a 2 mesi dopo l'ultima somministrazione, è correlato con la protezione dall'infezione da virus dell'epatite B.

Negli studi clinici effettuati, il 96 % dei 1497 lattanti, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali era stato somministrato un ciclo di tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, sviluppava un livello protettivo di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (≥ 10 UI/l). In due studi effettuati su lattanti, nei quali sono state impiegate schedule di dosaggio differenti e co-somministrazioni di vaccini, le percentuali di lattanti con livelli anticorpali protettivi sono state rispettivamente del 97,5 % e 97,2 %, con medie geometriche dei titoli pari rispettivamente a 214 e 297 UI/l.

L'efficacia protettiva di una dose di immunoglobuline anti-epatite B alla nascita seguita poi da tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, è stata dimostrata nei neonati nati da madri positive sia agli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) che all'antigene (HBeAg) e al virus dell'epatite B. Tra 130 lattanti che hanno ricevuto il vaccino, l'efficacia stimata nella prevenzione dell'infezione cronica da epatite B, è stata pari al 95 % rispetto al tasso di infezione misurato sui controlli storicamente non trattati.

Sebbene non sia nota la durata dell'effetto protettivo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck nei soggetti sani vaccinati, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3.000 soggetti considerati ad alto rischio e che avevano ricevuto un vaccino simile plasma-derivato, ha rilevato l'assenza di casi clinicamente evidenti di infezione da epatite B.

Inoltre, la persistenza della memoria immunologica vaccino-indotta per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è stata dimostrata attraverso una risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck. Come con altri vaccini dell'epatite B, la durata dell'effetto protettivo nei soggetti vaccinati sani non è attualmente nota. La necessità di una dose di richiamo di HBVAXPRO oltre la dose di richiamo al 12° mese, richiesta nell'ambito della schedula accelerata a 0, 1, 2 mesi, non è ancora definita.

¹ J corrisponde ad antimicrobico

Ridotto rischio di carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è una complicanza grave dell'infezione causata dal virus dell'epatite B (HBsAg). Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da epatite B e il carcinoma epatocellulare e l'80 % dei carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione da virus dell'epatite B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino anti-cancro poiché può prevenire il cancro del fegato al primo stadio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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 proteggere il medicinale dalla luce.

HBVAXPRO deve essere somministrato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero. HBVAXPRO può essere somministrato a condizione che il tempo totale (escursione cumulativa multipla) fuori dal frigorifero (a temperature comprese tra 8°C e 25°C) non superi le 72 ore. Sono anche permesse escursioni cumulative multiple tra 0°C e 2°C purché il tempo totale a temperatura compresa tra 0°C e 2°C non superi le 72 ore. Queste, tuttavia, non sono raccomandazioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica grigia) e guarnizioni in alluminio con disco removibile in plastica. Confezione da 1, 10.

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica grigia) e guarnizioni in alluminio con disco removibile in plastica e una siringa sterile per iniezione vuota con ago.

Confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la comparsa di qualsiasi precipitato o alterazione del colore del contenuto. Se si verificano tali condizioni il prodotto non deve essere utilizzato.

Il flaconcino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Una volta che il flaconcino è stato perforato, il vaccino aspirato deve essere impiegato prontamente ed il flaconcino deve essere eliminato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/183/001
EU/1/01/183/018
EU/1/01/183/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 aprile 2001
Data di ultimo rinnovo: 17 marzo 2011

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 5 microgrammi sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino dell'epatite B (DNA ricombinante)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Antigene di superficie del virus dell'epatite B, ricombinante (HBsAg)*.....5 microgrammi
Adsorbito su idrossifosfato amorfo di alluminio solfato (0,25 milligrammi Al⁺)

* prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo 2150-2-3) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato, utilizzati durante il processo produttivo. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita
Sospensione bianca leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HBVAXPRO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti in individui dalla nascita fino a 15 anni di età considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite B.

Le specifiche categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

È possibile che la vaccinazione con HBVAXPRO possa prevenire anche l'infezione da virus dell'epatite D (causata dall'agente delta), dal momento che quest'ultima non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dalla nascita fino a 15 anni di età: 1 dose (0,5 ml) per ciascuna iniezione:

Vaccinazione primaria:

Un ciclo di vaccinazione deve includere almeno tre iniezioni.

Possono essere raccomandate due schedule di immunizzazione primaria:

0, 1, 6 mesi: due iniezioni con un intervallo di un mese; una terza iniezione 6 mesi dopo la prima somministrazione.

0, 1, 2, 12 mesi: tre iniezioni con un intervallo di un mese; una quarta dose deve essere somministrata al 12° mese.

Si raccomanda di somministrare il vaccino in accordo alle schedule di immunizzazione indicate. I lattanti che ricevono una schedula vaccinale accelerata (schedula con dosi a 0, 1, 2 mesi) devono ricevere la dose di richiamo al 12° mese per indurre titoli anticorpali più alti.

Richiamo:

Vaccinati immunocompetenti

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo in individui sani che hanno ricevuto un ciclo completo di vaccinazione primaria. Tuttavia, alcune schedule vaccinali locali attualmente includono una raccomandazione per una dose di richiamo, e tali schedule devono essere rispettate.

Vaccinati immunocompromessi (ad es., pazienti dializzati, pazienti sottoposti a trapianto, pazienti affetti da AIDS)

Nei vaccinati con un sistema immunitario compromesso, la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino deve essere presa in considerazione qualora i livelli anticorpali contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) risultino inferiori a 10 UI/l.

Rivaccinazione dei soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni

Quando i soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni vengono rivaccinati, il 15-25 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo la prima dose aggiuntiva e il 30-50 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo tre dosi aggiuntive. Tuttavia, poiché i dati relativi alla sicurezza del vaccino anti-epatite B sono insufficienti quando vengono somministrate dosi aggiuntive in eccesso rispetto alle serie raccomandate, la rivaccinazione eseguita dopo il completamento della prima serie non è raccomandata di routine. La rivaccinazione deve essere presa in considerazione per gli individui ad alto rischio, dopo aver valutato il beneficio della vaccinazione rispetto al potenziale rischio di aumento delle reazioni avverse locali o sistemiche.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare in casi particolari:

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare ai neonati nati da madri portatrici di virus dell'epatite B

- Alla nascita, una dose di immunoglobuline anti-epatite B (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dalla nascita e può essere somministrata contemporaneamente alle immunoglobuline anti-epatite B ma in un sito di iniezione diverso.
- Le dosi successive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula vaccinale locale raccomandata.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare a seguito di esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B (ad es., puntura di ago contaminato)

- Le immunoglobuline anti-epatite B devono essere somministrate il più rapidamente possibile dopo l'esposizione (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dall'esposizione e può essere somministrata contemporaneamente con le immunoglobuline anti-epatite B ma in un sito diverso di iniezione.

- Con la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (cioè in base al quadro sierologico del paziente), si raccomanda anche di eseguire un test sierologico per verificare la protezione a breve e lungo termine.
- Nel caso di individui non vaccinati o non completamente vaccinati, dosi aggiuntive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula di immunizzazione raccomandata. La schedula accelerata comprendente la dose di richiamo al 12° mese può essere proposta.

Modo di somministrazione

Questo vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare.

Il sito preferito per l'iniezione nei neonati e nei lattanti è l'area anterolaterale della coscia. Il sito preferito nei bambini e negli adolescenti è il muscolo deltoide.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o residui presenti in tracce (ad es., formaldeide o potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in individui con una malattia febbrile severa o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico adeguato deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato utilizzati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 2 e 4.8).

Prestare attenzione quando si vaccinano individui sensibili al lattice in quanto la guarnizione del pistone della siringa ed il cappuccio contengono gomma di lattice naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Per il monitoraggio clinico o di laboratorio di individui immunocompromessi o con esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B, vedere paragrafo 4.2.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in lattanti molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima) ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, si deve considerare il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione dalle 48 alle 72 ore successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.8). Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

A causa del lungo periodo di incubazione del virus dell'epatite B, è possibile che un'infezione latente

sia già presente al momento dell'immunizzazione. In questi casi il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come il virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E così come da altri patogeni che possono infettare il fegato.

Prestare attenzione quando si prescrive il vaccino a donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo vaccino può essere somministrato:

- con le immunoglobuline anti-epatite B, in un sito diverso di iniezione.
- per completare un ciclo di immunizzazione primaria o come dose di richiamo, in soggetti che hanno precedentemente ricevuto un altro vaccino anti-epatite B.
- contemporaneamente ad altri vaccini utilizzando siti di iniezione e siringhe differenti.

La somministrazione contemporanea del vaccino pneumococcico coniugato (PREVENAR) insieme con il vaccino dell'epatite B, somministrato in base alle schedule 0, 1 e 6 mesi e 0, 1, 2 e 12 mesi, non è stata sufficientemente studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

HBVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne in gravidanza.

Il vaccino deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si prevede che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati osservati sono le reazioni al sito di iniezione: irritazione transitoria, eritema, indurimento.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito dell'impiego diffuso del vaccino.

Come per altri vaccini dell'epatite B, in molti casi, non è stata stabilita una relazione causale con l'impiego del vaccino.

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Reazioni locali (sito di iniezione): irritazione transitoria, eritema, indurimento	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Parestesia, paralisi (incluse paralisi di Bell, paralisi facciale), neuropatie periferiche (poliradicoloneurite, sindrome di Guillain Barré), neuriti (inclusa neurite ottica), mieliti (incluse mieliti trasverse), encefaliti, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, esacerbazione della sclerosi multipla, sclerosi multipla, convulsioni, cefalea, capogiro, sincope	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	
Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto raro ($< 1/10.000$)

c. Altre popolazioni speciali

Apnea in lattanti molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima) (vedere paragrafo 4.4).

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 stati riportati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di HBVAXPRO. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di HBVAXPRO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobico, codice ATC: J07BC01

Il vaccino induce la formazione di anticorpi umorali specifici contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg). Lo sviluppo di un titolo anticorpale contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) uguale o superiore a 10 UI/l, misurato da 1 a 2 mesi dopo l'ultima somministrazione, è correlato con la protezione dall'infezione da virus dell'epatite B.

Negli studi clinici effettuati, il 96 % dei 1497 lattanti, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali era stato somministrato un ciclo di tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, sviluppava un livello protettivo di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (≥ 10 UI/l). In due studi effettuati su lattanti, nei quali sono state impiegate schedule di dosaggio differenti e co-somministrazioni di vaccini, le percentuali di lattanti con livelli anticorpali protettivi sono state rispettivamente del 97,5 % e 97,2 %, con medie geometriche dei titoli pari rispettivamente a 214 e 297 UI/l.

L'efficacia protettiva di una dose di immunoglobuline anti-epatite B alla nascita seguita poi da tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, è stata dimostrata nei neonati nati da madri positive sia agli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) che all'antigene (HBeAg) e al virus dell'epatite B. Tra 130 lattanti che hanno ricevuto il vaccino, l'efficacia stimata nella prevenzione dell'infezione cronica da epatite B, è stata pari al 95 % rispetto al tasso di infezione misurato sui controlli storicamente non trattati.

Sebbene non sia nota la durata dell'effetto protettivo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck nei soggetti sani vaccinati, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3.000 soggetti considerati ad alto rischio e che avevano ricevuto un vaccino simile plasma-derivato, ha rilevato l'assenza di casi clinicamente evidenti di infezione da epatite B.

Inoltre, la persistenza della memoria immunologica vaccino-indotta per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è stata dimostrata attraverso una risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck. Come con altri vaccini dell'epatite B, la durata dell'effetto protettivo nei soggetti vaccinati sani non è attualmente nota. La necessità di una dose di richiamo di HBVAXPRO oltre la dose di richiamo al 12° mese, richiesta nell'ambito della schedula accelerata a 0, 1, 2 mesi, non è ancora definita.

Ridotto rischio di carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è una complicanza grave dell'infezione causata dal virus dell'epatite B (HBsAg). Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da epatite B e il carcinoma epatocellulare e l'80 % dei carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione del virus dell'epatite

B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino anti-cancro poiché può prevenire il cancro del fegato al primo stadio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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 proteggere il medicinale dalla luce.

HBVAXPRO deve essere somministrato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero. HBVAXPRO può essere somministrato a condizione che il tempo totale (escursione cumulativa multipla) fuori dal frigorifero (a temperature comprese tra 8°C e 25°C) non superi le 72 ore. Sono anche permesse escursioni cumulative multiple tra 0°C e 2°C purché il tempo totale a temperatura compresa tra 0°C e 2°C non superi le 72 ore. Queste, tuttavia, non sono raccomandazioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) senza ago con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10, 20, 50.
0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) con 1 ago separato con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10.
0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) con 2 aghi separati con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10, 20, 50.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la comparsa di qualsiasi precipitato o alterazione del colore del contenuto. Se si verificano tali condizioni il prodotto non deve essere utilizzato.

La siringa deve essere agitata bene prima dell'uso.

Tenere il corpo della siringa ed inserire l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato alla siringa.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/183/004
EU/1/01/183/005
EU/1/01/183/020
EU/1/01/183/021
EU/1/01/183/022
EU/1/01/183/023
EU/1/01/183/024
EU/1/01/183/025
EU/1/01/183/030
EU/1/01/183/031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 aprile 2001
Data di ultimo rinnovo: 17 marzo 2011

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 10 microgrammi sospensione iniettabile
Vaccino dell'epatite B (DNA ricombinante)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

Antigene di superficie del virus dell'epatite B, ricombinante (HBsAg)*10 microgrammi
Adsorbito su idrossifosfato amorfo di alluminio solfato (0,50 milligrammi Al⁺)

* prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo 2150-2-3) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato, utilizzati durante il processo produttivo. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile
Sospensione bianca leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HBVAXPRO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti in individui di età pari o superiore a 16 anni considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite B.

Le specifiche categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

È possibile che la vaccinazione con HBVAXPRO possa prevenire anche l'infezione da virus dell'epatite D (causata dall'agente delta), dal momento che quest'ultima non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui di età pari o superiore a 16 anni: 1 dose (1 ml) per ciascuna iniezione.

Vaccinazione primaria:

Un ciclo di vaccinazione deve includere almeno tre iniezioni.

Possono essere raccomandate due schedule di immunizzazione primaria:

0, 1, 6 mesi: due iniezioni con un intervallo di un mese; la terza iniezione 6 mesi dopo la prima somministrazione.

0, 1, 2, 12 mesi: tre iniezioni con un intervallo di un mese; una quarta dose deve essere somministrata al 12° mese.

Si raccomanda di somministrare il vaccino in accordo alle schedule di immunizzazione indicate. Coloro che ricevono una schedula vaccinale accelerata (schedula con dosi a 0, 1, 2 mesi) devono ricevere la dose di richiamo al 12° mese per indurre titoli anticorpali più alti.

Richiamo:

Vaccinanti immunocompetenti

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo in individui sani che hanno ricevuto un ciclo completo di vaccinazione primaria. Tuttavia, alcune schedule vaccinali locali attualmente includono una raccomandazione per una dose di richiamo, e tali schedule devono essere rispettate.

Vaccinati immunocompromessi (ad es., pazienti dializzati, pazienti sottoposti a trapianto, pazienti affetti da AIDS)

Nei vaccinati con un sistema immunitario compromesso, la somministrazione di dosi aggiuntive di vaccino deve essere presa in considerazione qualora i livelli anticorpali contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) risultino inferiori a 10 UI/l.

Rivaccinazione dei soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni

Quando i soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni, vengono rivaccinati, il 15-25 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo la prima dose aggiuntiva e il 30-50 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo tre dosi aggiuntive. Tuttavia, poiché i dati relativi alla sicurezza del vaccino anti-epatite B sono insufficienti quando vengono somministrate dosi aggiuntive in eccesso rispetto alle serie raccomandate, la rivaccinazione eseguita dopo il completamento della prima serie non è raccomandata di routine. La rivaccinazione deve essere presa in considerazione per gli individui ad alto rischio, dopo aver valutato il beneficio della vaccinazione rispetto al potenziale rischio di aumento delle reazioni avverse, locali o sistemiche.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare a seguito di esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B (ad es., puntura con ago contaminato):

- Le immunoglobuline anti-epatite B devono essere somministrate il più rapidamente possibile dopo l'esposizione (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dall'esposizione e può essere somministrata contemporaneamente con le immunoglobuline anti-epatite B ma in un diverso sito di iniezione.
- Con la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (cioè in base al quadro sierologico del paziente), si raccomanda anche di eseguire un test sierologico per verificare la protezione a breve e lungo termine.
- Nel caso di individui non vaccinati o non completamente vaccinati, dosi aggiuntive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula di immunizzazione raccomandata. La schedula accelerata comprendente la dose di richiamo al 12° mese può essere proposta.

Individui di età inferiore a 16 anni:

HBVAXPRO 10 microgrammi non è indicato in questo sottogruppo di popolazione pediatrica.

La formulazione appropriata per la somministrazione in individui dalla nascita fino a 15 anni di età è HBVAXPRO 5 microgrammi.

Modo di somministrazione

Questo vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare.
Il sito preferito per la somministrazione in adulti ed adolescenti è il muscolo deltoide.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o residui presenti in tracce (ad es., formaldeide e potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in individui con una malattia febbrile severa o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico adeguato deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato utilizzati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 2 e 4.8).

Prestare attenzione quando si vaccinano individui sensibili al lattice in quanto il tappo del flaconcino contiene gomma di lattice naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Per il monitoraggio clinico o di laboratorio di individui immunocompromessi o con esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B, vedere paragrafo 4.2.

E' stato osservato che un certo numero di fattori riduce la risposta immunitaria ai vaccini dell'epatite B. Questi fattori includono età, genere maschile, obesità, fumo, via di somministrazione ed alcune malattie croniche pre-esistenti. L'esecuzione di test sierologici per quei soggetti che possono essere a rischio di non raggiungere la sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di vaccinazione con HBVAXPRO deve essere tenuta in considerazione. La necessità di dosi aggiuntive può essere presa in considerazione per le persone che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni.

A causa del lungo periodo di incubazione del virus dell'epatite B, è possibile che una infezione latente sia già presente al momento dell'immunizzazione. In questi casi il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come il virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E così come da altri patogeni che possono infettare il fegato.

Prestare attenzione quando si prescrive il vaccino a donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo vaccino può essere somministrato:

- con le immunoglobuline anti-epatite B, in un sito diverso di iniezione.
- per completare un ciclo di immunizzazione primaria o come dose di richiamo, in soggetti che hanno precedentemente ricevuto un altro vaccino anti-epatite B.
- contemporaneamente ad altri vaccini, utilizzando siti di iniezioni e siringhe differenti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

HBVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne in gravidanza.

Il vaccino deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si prevede che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati osservati sono le reazioni al sito di iniezione: irritazione transitoria, eritema, indurimento.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito dell'impiego diffuso del vaccino.

Come per altri vaccini dell'epatite B, in molti casi, non è stata stabilita una relazione causale con l'impiego del vaccino.

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Reazioni locali (sito di iniezione): irritazione transitoria, eritema, indurimento	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto raro ($< 1/10.000$)

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Parestesia, paralisi (incluse paralisi di Bell, paralisi facciale), neuropatie periferiche (poliradicoloneurite, sindrome di Guillain Barré), neuriti (inclusa neurite ottica), mieliti (incluse mieliti trasverse), encefaliti, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, esacerbazione della sclerosi multipla, sclerosi multipla, convulsioni, cefalea, capogiro, sincope	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	
Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto raro (<1/10.000)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto raro (<1/10.000)

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 stati riportati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di HBVAXPRO. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di HBVAXPRO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobico, codice ATC: J07BC01

Il vaccino induce la formazione di anticorpi umorali specifici contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (antiHBsAg). Lo sviluppo di un titolo anticorpale contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) uguale o superiore a 10 UI/l, misurato da 1 a 2 mesi dopo l'ultima somministrazione, è correlato con la protezione dall'infezione da virus dell'epatite B.

Negli studi clinici effettuati, il 96 % dei 1497 lattanti, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali era stato somministrato un ciclo di tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, sviluppava un livello protettivo di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (≥ 10 UI/l). In due studi effettuati su adolescenti più grandi e adulti, il 95,6-97,5% dei soggetti vaccinati ha sviluppato un livello anticorpale protettivo, con medie geometriche dei titoli che in questi studi erano comprese tra 535 e 793 UI/l.

Sebbene non sia nota la durata dell'effetto protettivo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck nei soggetti sani vaccinati, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3.000 soggetti considerati ad alto rischio e che avevano ricevuto un vaccino simile plasma-derivato, ha rilevato l'assenza di casi clinicamente evidenti di infezione da epatite B.

Inoltre, la persistenza della memoria immunologica vaccino-indotta per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è stata dimostrata in adulti sani attraverso una risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck. Come con altri vaccini dell'epatite B, la durata dell'effetto protettivo nei soggetti vaccinati sani non è attualmente nota. La necessità di una dose di richiamo di HBVAXPRO oltre la dose di richiamo al 12° mese, richiesta nell'ambito della schedula accelerata a 0, 1, 2 mesi, non è ancora definita.

Ridotto rischio di carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è una complicanza grave dell'infezione causata dal virus dell'epatite B (HBsAg). Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da epatite B ed il carcinoma epatocellulare e l'80 % dei carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione del virus dell'epatite B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino anti-cancro poiché può prevenire il cancro del fegato al primo stadio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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 proteggere il medicinale dalla luce.

HBVAXPRO deve essere somministrato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero. HBVAXPRO può essere somministrato a condizione che il tempo totale (escursione cumulativa multipla) fuori dal frigorifero (a temperature comprese tra 8°C e 25°C) non superi le 72 ore. Sono anche permesse escursioni cumulative multiple tra 0°C e 2°C purché il tempo totale a temperatura compresa tra 0°C e 2°C non superi le 72 ore. Queste, tuttavia, non sono raccomandazioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica grigia) e guarnizioni in alluminio con disco removibile in plastica. Confezione da 1, 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la comparsa di qualsiasi precipitato o alterazione del colore del contenuto. Se si verificano tali condizioni il prodotto non deve essere utilizzato.

Il flaconcino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Una volta che il flaconcino è stato perforato, il vaccino aspirato deve essere impiegato prontamente ed il flaconcino deve essere eliminato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/183/007
EU/1/01/183/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 aprile 2001

Data di ultimo rinnovo: 17 marzo 2011

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 10 microgrammi sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino dell'epatite B (DNA ricombinante)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

Antigene di superficie del virus dell'epatite B, ricombinante (HBsAg)*10 microgrammi
Adsorbito su idrossifosfato amorfo di alluminio solfato (0,50 milligrammi Al⁺)

* prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo 2150-2-3) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato, utilizzati durante il processo produttivo. Vedere paragrafi 4,3 4.4 e 4.8.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita
Sospensione bianca leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HBVAXPRO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti in individui di età pari o superiore a 16 anni considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite B.

Le specifiche categorie considerate a rischio, per le quali è necessaria l'immunizzazione, devono essere identificate sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

È possibile che la vaccinazione con HBVAXPRO possa prevenire anche l'infezione da virus dell'epatite D (causata dall'agente delta), dal momento che quest'ultima non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui di età pari o superiore a 16 anni: 1 dose (1 ml) per ciascuna iniezione.

Vaccinazione primaria:

Un ciclo di vaccinazione deve includere almeno tre iniezioni.

Possono essere raccomandate due schedule di immunizzazione primaria:

0, 1, 6 mesi: due iniezioni con un intervallo di un mese; la terza iniezione 6 mesi dopo la prima somministrazione.

0, 1, 2, 12 mesi: tre iniezioni con un intervallo di un mese; una quarta dose deve essere somministrata al 12° mese.

Si raccomanda di somministrare il vaccino in accordo alle schedule di immunizzazione indicate. Coloro che ricevono una schedula vaccinale accelerata (schedula con dosi a 0, 1, 2 mesi) devono ricevere la dose di richiamo al 12° mese per indurre titoli anticorpali più alti.

Richiamo:

Vaccinati immunocompetenti

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo in individui sani che hanno ricevuto un ciclo completo di vaccinazione primaria. Tuttavia, alcune schedule vaccinali locali attualmente includono una raccomandazione per una dose di richiamo, e tali schedule devono essere rispettate.

Vaccinati immunocompromessi (ad es., pazienti dializzati, pazienti sottoposti a trapianto, paziente affetti da AIDS)

Nei vaccinati con un sistema immunitario compromesso, la somministrazione di dosi addizionali di vaccino deve essere presa in considerazione qualora i livelli anticorpali contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) risultino inferiori a 10 UI/l.

Rivaccinazione dei soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni

Quando i soggetti che non hanno risposto alla prima serie di vaccinazioni, vengono rivaccinati, il 15-25 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo la prima dose addizionale e il 30-50 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo tre dosi addizionali. Tuttavia, poiché i dati relativi alla sicurezza del vaccino anti-epatite B sono insufficienti quando vengono somministrate dosi addizionali in eccesso rispetto alle serie raccomandate, la rivaccinazione eseguita dopo il completamento della prima serie non è raccomandata di routine. La rivaccinazione deve essere presa in considerazione per gli individui ad alto rischio, dopo aver valutato il beneficio della vaccinazione rispetto al potenziale rischio di aumento delle reazioni avverse, locali o sistemiche.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare a seguito di esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B (ad es., puntura con ago contaminato):

- Le immunoglobuline anti-epatite B devono essere somministrate il più rapidamente possibile dopo l'esposizione (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dall'esposizione e può essere somministrata contemporaneamente con le immunoglobuline anti-epatite B ma in un diverso sito di iniezione.
- Con la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (cioè in base al quadro sierologico del paziente), si raccomanda anche di eseguire un test sierologico per verificare la protezione a breve e lungo termine.
- Nel caso di individui non vaccinati o non completamente vaccinati, dosi aggiuntive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula di immunizzazione raccomandata. La schedula accelerata comprendente la dose di richiamo al 12° mese può essere proposta.

Individui di età inferiore a 16 anni:

HBVAXPRO 10 microgrammi non è indicato in questo sottogruppo di popolazione pediatrica.

La formulazione appropriata per la somministrazione in individui dalla nascita fino a 15 anni di età è HBVAXPRO 5 microgrammi.

Modo di somministrazione

Questo vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare.
Il sito preferito per la somministrazione in adulti ed adolescenti è il muscolo deltoide è.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o residui presenti in tracce (ad es., formaldeide e potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in individui con una malattia febbrile severa o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico adeguato deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato utilizzati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 2 e 4.8).

Prestare attenzione quando si vaccinano individui sensibili al lattice in quanto la guarnizione del pistone della siringa ed il cappuccio contengono gomma di lattice naturale secca che può causare reazioni allergiche.

Per il monitoraggio clinico o di laboratorio di individui immunocompromessi o con esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B, vedere paragrafo 4.2.

E' stato osservato che un certo numero di fattori riduce la risposta immunitaria ai vaccini dell'epatite B. Questi fattori includono età, genere maschile, obesità, fumo, via di somministrazione ed alcune malattie croniche pre-esistenti. L'esecuzione di test sierologici per quei soggetti che possono essere a rischio di non raggiungere la sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di vaccinazione con HBVAXPRO deve essere tenuta in considerazione. La necessità di dosi aggiuntive può essere presa in considerazione per le persone che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni.

A causa del lungo periodo di incubazione del virus dell'epatite B, è possibile che una infezione latente sia già presente al momento dell'immunizzazione. In questi casi il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come il virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E così come da altri patogeni che possono infettare il fegato.

Prestare attenzione quando si prescrive il vaccino a donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo vaccino può essere somministrato:

- con le immunoglobuline anti-epatite B, in un sito diverso di iniezione.
- per completare un ciclo di immunizzazione primaria o come dose di richiamo, in soggetti che hanno precedentemente ricevuto un altro vaccino anti-epatite B.
- contemporaneamente ad altri vaccini, utilizzando siti di iniezione e siringhe differenti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

HBVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne in gravidanza.

Il vaccino deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si prevede che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati osservati sono le reazioni al sito di iniezione: irritazione transitoria, eritema, indurimento.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito dell'impiego diffuso del vaccino.

Come per altri vaccini dell'epatite B, in molti casi, non è stata stabilita una relazione causale con l'impiego del vaccino.

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Reazioni locali (sito di iniezione): irritazione transitoria, eritema, indurimento	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto raro

	(<1/10.000)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Parestesia, paralisi (incluse paralisi di Bell, paralisi facciale), neuropatie periferiche (poliradicoloneurite, sindrome di Guillain Barré), neuriti (inclusa neurite ottica), mieliti (incluse mieliti trasverse), encefaliti, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, esacerbazione della sclerosi multipla, sclerosi multipla, convulsioni, cefalea, capogiro, sincope	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto raro (<1/10.000)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	
Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto raro (<1/10.000)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto raro (<1/10.000)

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 stati riportati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di HBVAXPRO. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di HBVAXPRO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobico, codice ATC: J07BC01

Il vaccino induce la formazione di anticorpi umorali specifici contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg). Lo sviluppo di un titolo anticorpale contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) uguale o superiore a 10 UI/l, misurato da 1 a 2 mesi dopo l'ultima somministrazione, è correlato con la protezione dall'infezione da virus dell'epatite B.

Negli studi clinici effettuati, il 96 % dei 1497 lattanti, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali era stato somministrato un ciclo di tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, sviluppava un livello protettivo di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (≥ 10 UI/l). In due studi effettuati su adolescenti più grandi e adulti, il 95,6-97,5% dei soggetti vaccinati ha sviluppato un livello anticorpale protettivo, con medie geometriche dei titoli che in questi studi erano comprese tra 535 e 793 UI/l.

Sebbene non sia nota la durata dell'effetto protettivo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck nei soggetti sani vaccinati, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3.000 soggetti considerati ad alto rischio e che avevano ricevuto un vaccino simile plasma-derivato, ha rilevato l'assenza di casi clinicamente evidenti di infezione da epatite B.

Inoltre, la persistenza della memoria immunologica vaccino-indotta per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è stata dimostrata in adulti sani attraverso una risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck. Come con altri vaccini dell'epatite B, la durata dell'effetto protettivo nei soggetti vaccinati sani non è attualmente nota. La necessità di una dose di richiamo di HBVAXPRO oltre la dose di richiamo al 12° mese, richiesta nell'ambito della schedula accelerata a 0, 1, 2 mesi, non è ancora definita.

Ridotto rischio di carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è una complicanza grave dell'infezione causata dal virus dell'epatite B (HBsAg). Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da epatite B ed il carcinoma epatocellulare e l'80 % dei carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione del virus dell'epatite B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino anti-cancro poiché può prevenire il cancro del fegato al primo stadio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio borato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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 proteggere il medicinale dalla luce.

HBVAXPRO deve essere somministrato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero. HBVAXPRO può essere somministrato a condizione che il tempo totale (escursione cumulativa multipla) fuori dal frigorifero (a temperature comprese tra 8°C e 25°C) non superi le 72 ore. Sono anche permesse escursioni cumulative multiple tra 0°C e 2°C purché il tempo totale a temperatura compresa tra 0°C e 2°C non superi le 72 ore. Queste, tuttavia, non sono raccomandazioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) senza ago con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10.

1 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) con 1 ago separato con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10.

1 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) con 2 aghi separati con guarnizione del pistone (clorobutilico grigio). Confezione da 1, 10, 20.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la comparsa di qualsiasi precipitato o alterazione del colore del contenuto. Se si verificano tali condizioni il prodotto non deve essere utilizzato.

La siringa deve essere agitata bene prima dell'uso.

Tenere il corpo della siringa ed inserire l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato alla siringa.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/183/011
EU/1/01/183/013
EU/1/01/183/026
EU/1/01/183/027
EU/1/01/183/028
EU/1/01/183/029

EU/1/01/183/032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 aprile 2001

Data di ultimo rinnovo: 17 marzo 2011

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 40 microgrammi sospensione iniettabile
Vaccino dell'epatite B (DNA ricombinante)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 ml) contiene:

Antigene di superficie del virus dell'epatite B, ricombinante (HBsAg)*40 microgrammi
Adsorbito su idrossifosfato amorfo di alluminio solfato (0,50 milligrammi Al⁺)

* prodotto nel lievito *Saccharomyces cerevisiae* (ceppo 2150-2-3) mediante tecnologia del DNA ricombinante

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato, utilizzati durante il processo produttivo. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) per dose.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile
Sospensione bianca leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HBVAXPRO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B, causata da tutti i sottotipi conosciuti, in adulti in predialisi o sottoposti a dialisi.

È possibile che la vaccinazione con HBVAXPRO possa prevenire anche l'infezione da virus dell'epatite D (causata dall'agente delta), dal momento che quest'ultima non si manifesta in assenza di infezione da virus dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti in predialisi o sottoposti a dialisi: 1 dose (1 ml) per ciascuna iniezione.

Vaccinazione primaria:

Un ciclo di vaccinazione deve includere tre iniezioni.

Schedula 0, 1, 6 mesi: 2 iniezioni con un intervallo di un mese l'una dall'altra; una terza iniezione dopo 6 mesi dalla prima somministrazione.

Richiamo:

Una dose di richiamo deve essere presa in considerazione per i soggetti vaccinati nei quali i livelli anticorpali contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) dopo la serie primaria di immunizzazione sono inferiori a 10 UI/l.

In accordo alle normali pratiche mediche per la somministrazione del vaccino dell'epatite B, un regolare test anticorpale deve essere eseguito nei pazienti in emodialisi. Una dose di richiamo deve essere somministrata quando i livelli anticorpali scendono al di sotto di 10 UI/l.

Raccomandazioni in merito alla dose da somministrare a seguito di esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B (ad esempio, puntura di ago contaminato):

- Le immunoglobuline anti-epatite B devono essere somministrate il più rapidamente possibile dopo l'esposizione (entro le 24 ore).
- La prima dose di vaccino deve essere somministrata entro 7 giorni dall'esposizione e può essere somministrata contemporaneamente con le immunoglobuline anti-epatite B ma in un sito diverso di iniezione.
- Con la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (cioè in base al quadro sierologico del paziente), si raccomanda anche di eseguire un test sierologico per verificare la protezione a breve e lungo termine.
- Nel caso di individui non vaccinati o non completamente vaccinati, dosi aggiuntive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula di immunizzazione raccomandata.

Modo di somministrazione

Questo vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare.
Il sito preferito per la somministrazione negli adulti è il muscolo deltoide.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o disordini della coagulazione.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del vaccino: vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o residui presenti in tracce (ad es., formaldeide e potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in individui con una malattia febbrile severa o infezione acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico adeguato deve essere sempre prontamente disponibile nel caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino (vedere paragrafo 4.8).

Questo vaccino può contenere tracce di formaldeide e potassio tiocianato utilizzati durante il processo di produzione. Pertanto, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafi 2 e 4.8).

Prestare attenzione quando si vaccinano individui sensibili al lattice in quanto il tappo del flaconcino contiene gomma di lattice naturale secca che può causare reazioni allergiche.

E' stato osservato che un certo numero di fattori riduce la risposta immunitaria ai vaccini dell'epatite B. Questi fattori includono età, genere maschile, obesità, fumo, via di somministrazione ed alcune malattie croniche pre-esistenti. L'esecuzione di test sierologici per quei soggetti che possono essere a rischio di non raggiungere la sieroprotezione a seguito di un ciclo completo di vaccinazione con HBVAXPRO deve essere tenuta in considerazione. La necessità di dosi aggiuntive può essere presa in considerazione per le persone che non rispondono o hanno una risposta sub-ottimale ad un ciclo di vaccinazioni.

A causa del lungo periodo di incubazione del virus dell'epatite B, è possibile che un'infezione latente sia già presente al momento dell'immunizzazione. In questi casi il vaccino può non prevenire l'infezione da epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come il virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E così come da altri agenti patogeni che possono infettare il fegato.

Prestare attenzione quando si prescrive il vaccino a donne in gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Questo vaccino può essere somministrato:

- con le immunoglobuline anti-epatite B, in un sito diverso di iniezione.
- per completare un ciclo di immunizzazione primaria o come dose di richiamo, in soggetti che hanno precedentemente ricevuto un altro vaccino anti-epatite B.
- contemporaneamente ad altri vaccini, utilizzando siti di iniezione e siringhe differenti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

HBVAXPRO non è stato valutato in studi di fertilità.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne in gravidanza.

Il vaccino deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di HBVAXPRO in donne che allattano.

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

Non sono stati condotti studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si prevede che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sommario del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati osservati sono le reazioni al sito di iniezione: irritazione transitoria, eritema, indurimento.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati a seguito dell'impiego diffuso del vaccino.

Come per altri vaccini dell'epatite B, in molti casi, non è stata stabilita una relazione causale con l'impiego del vaccino.

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Reazioni locali (sito di iniezione): irritazione transitoria, eritema, indurimento	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Affaticamento, febbre, malessere, sintomi simil-influenzali	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Parestesia, paralisi (incluse paralisi di Bell, paralisi facciale), neuropatie periferiche (poliradicoloneurite, sindrome di Guillain Barré), neuriti (inclusa neurite ottica), mieliti (incluse mieliti trasverse), encefaliti, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, esacerbazione della sclerosi multipla, sclerosi multipla, convulsioni, cefalea, capogiro, sincope	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto raro ($< 1/10.000$)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	

Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto raro (<1/10.000)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto raro (<1/10.000)

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 stati riportati casi di somministrazione di dosi superiori a quelle raccomandate di HBVAXPRO. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello osservato con la dose raccomandata di HBVAXPRO.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicrobico, codice ATC: J07BC01

Il vaccino induce la formazione di anticorpi umorali specifici contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg). Lo sviluppo di un titolo anticorpale contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) uguale o superiore a 10 UI/l, misurato da 1 a 2 mesi dopo l'ultima somministrazione, è correlato con la protezione dall'infezione da virus dell'epatite B.

Negli studi clinici effettuati, il 96 % dei 1497 lattanti, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali era stato somministrato un ciclo di tre dosi di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck, sviluppava un livello protettivo di anticorpi contro gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (≥ 10 UI/l).

Sebbene non sia nota la durata dell'effetto protettivo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck nei soggetti sani vaccinati, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3.000 soggetti considerati ad alto rischio e che avevano ricevuto un vaccino simile plasma-derivato, ha rilevato l'assenza di casi clinicamente evidenti di infezione da epatite B.

Inoltre, la persistenza della memoria immunologica vaccino-indotta per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B è stata dimostrata in adulti sani attraverso una risposta anticorpale anamnesticca ad una dose di richiamo di una precedente formulazione di vaccino anti-epatite B ricombinante Merck.

In accordo alle normali pratiche mediche per la somministrazione del vaccino dell'epatite B, un regolare test anticorpale deve essere eseguito nei pazienti in emodialisi. Una dose di richiamo deve essere somministrata quando i livelli anticorpali scendono al di sotto di 10 UI/l. Per i soggetti, nei quali dopo le dosi di richiamo si raggiungono titoli anticorpali insufficienti, dovrebbe essere tenuto in considerazione l'impiego di vaccini dell'epatite B alternativi.

Ridotto rischio di carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare è una complicanza grave dell'infezione causata dal virus dell'epatite B (HBsAg). Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da epatite B ed il carcinoma epatocellulare e l'80 % dei carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione del virus dell'epatite

B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino anti-cancro poiché può prevenire il cancro del fegato al primo stadio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

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 proteggere il medicinale dalla luce.

HBVAXPRO deve essere somministrato il prima possibile dopo averlo tolto dal frigorifero. HBVAXPRO può essere somministrato a condizione che il tempo totale (escursione cumulativa multipla) fuori dal frigorifero (a temperature comprese tra 8°C e 25°C) non superi le 72 ore. Sono anche permesse escursioni cumulative multiple tra 0°C e 2°C purché il tempo totale a temperatura compresa tra 0°C e 2°C non superi le 72 ore. Queste, tuttavia, non sono raccomandazioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (gomma butilica grigia) e guarnizioni in alluminio con disco removibile in plastica. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione al fine di rilevare la comparsa di qualsiasi precipitato o alterazione del colore del contenuto. Se si verificano tali condizioni il prodotto non deve essere utilizzato.

Il flaconcino deve essere agitato bene prima dell'uso.

Una volta che il flaconcino è stato perforato, il vaccino aspirato deve essere impiegato prontamente ed il flaconcino deve essere eliminato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/183/015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27 aprile 2001
Data di ultimo rinnovo: 17 marzo 2011

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(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) del principio attivo biologico

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
West POINT,
Pennsylvania 19486
USA

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

MERCK Sharp & Dohme B.V.
Waaderweg 39,
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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*, paragrafo 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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).