

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HBVAXPRO 5 microgrammi sospensione iniettabile in siringa pre-riempita  
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<sup>3+</sup>)

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa pre-riempita  
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 soggetti di età compresa tra 0 e 15 anni di età considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite B.

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

E' possibile attendersi 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

Soggetti di età compresa tra 0 e 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 sei mesi dopo la prima iniezione.

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

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

#### Richiamo:

#### Vaccinati immunocompetenti

Non 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 immunodepressi (es. pazienti dializzati, pazienti trapiantati, pazienti affetti da AIDS)

Nei vaccinati con un sistema immunitario compromesso, la somministrazione di una dose addizionale di vaccino deve essere presa in considerazione qualora i titoli 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 mentre il 30-50 % produce una risposta anticorpale adeguata dopo tre dosi addizionali. Comunque, 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 i soggetti 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 i primi 7 giorni di vita e può essere somministrata contemporaneamente alle immunoglobuline anti-epatite B ma in un diverso sito di iniezione.
- Le dosi successive di vaccino devono essere somministrate in accordo alla schedula vaccinale locale.

#### **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.
- Per la somministrazione di dosi successive di vaccino, ove necessarie (per esempio 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 soggetti 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 iniezione intramuscolare.

La faccia anterolaterale della coscia è il sito consigliato per l'iniezione nei neonati e nei lattanti. Il muscolo deltoide è, invece, il sito consigliato nei bambini e negli adolescenti.

Non iniettare per via intravascolare.

Eccezionalmente, il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea nei pazienti con trombocitopenia o con 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 esempio formaldeide o potassio tiocianato), vedere paragrafi 6.1 e 2.

- La vaccinazione deve essere posticipata in soggetti con una malattia febbrile grave o infezione acuta.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato deve essere sempre prontamente disponibile nel raro caso che si verifichi una reazione anafilattica 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 persone 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 soggetti immunocompromessi o soggetti con esposizione nota o presunta al virus dell'epatite B, vedere paragrafo 4.2.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), 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, ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria.

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 non previene 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.

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



#### 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 sull'effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è atteso che HBVAXPRO non abbia alcuna influenza o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### a. Sommario del profilo di sicurezza

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

##### b. Sommario delle reazioni avverse in forma di tabella

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 rari ( $< 1/10.000$ )
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Trombocitopenia, linfadenopatia	Molto rari ( $< 1/10.000$ )
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	

Malattia da siero, anafilassi, poliarterite nodosa	Molto rari (<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 rari (<1/10.000)
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Uveite	Molto rari (<1/10.000)
<i>Patologie vascolari</i>	
Ipotensione, vasculite	Molto rari (<1/10.000)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Sintomi tipo broncospasmo	Molto rari (<1/10.000)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Vomito, nausea, diarrea, dolore addominale	Molto rari (<1/10.000)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Rash, alopecia, prurito, orticaria, eritema multiforme, angioedema, eczema	Molto rari (<1/10.000)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo</i>	
Artralgia, artrite, mialgia, dolore alle estremità	Molto rari (<1/10.000)
<i>Esami diagnostici</i>	
Aumento degli enzimi epatici	Molto rari (<1/10.000)

#### ***c. Altre popolazioni speciali***

Apnea in neonati 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 neonati, bambini, adolescenti ed adulti sani, ai quali erano state somministrate 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 ( $\geq 10$  UI/l). In due studi effettuati su neonati, nei quali sono state impiegate schedule di dosaggio differenti e co-somministrazioni di vaccini, le percentuali di neonati 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 per gli antigeni di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) che per l'antigene e del virus dell'epatite B (HBeAg). Tra 130 neonati vaccinati, l'efficacia stimata nella prevenzione dell'epatite B cronica, 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 vaccinati sani, un ulteriore controllo, in un periodo compreso tra 5 e 9 anni, di circa 3000 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 anamnestică 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 seria complicanza dell'infezione causata dal virus dell'epatite B. Studi hanno dimostrato il legame tra l'infezione cronica da Epatite B e il carcinoma epatocellulare; nell'80 % dei casi i carcinomi epatocellulari sono causati dall'infezione del virus dell'epatite B. Il vaccino contro l'epatite B è stato riconosciuto come il primo vaccino contro il cancro in quanto 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 prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).  
Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altra 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 ben agitata prima dell'uso.

Tenere il corpo della siringa ed inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria 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**

SANOFI PASTEUR MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
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: 27/04/2001  
Data di ultimo rinnovo: 27/04/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

31/03/2014

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

Prezzo al pubblico: 23,00 €  
Classe C/RR

