

## 1. IME ZDRAVILA

HBVAXPRO 5 mikrogramov suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
cepivo proti hepatitisu B (rDNA)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En 0,5 ml odmerek vsebuje:

rekombinantni površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg)\* .....5 mikrogramov  
adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,25 miligrama Al<sup>+</sup>)

\* izdelan v kvasovki *Saccharomyces cerevisiae* (sev 2150-2-3) s tehnologijo rekombinantne DNK

To cepivo lahko v sledih vsebuje formaldehid in kalijev tiocianat, ki se uporabljata med postopkom izdelave. Glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
rahlo motna bela suspenzija

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo HBVAXPRO je indicirano za aktivno imunizacijo proti okužbi z vsemi znanimi podtipi virusa hepatitisa B pri posameznikih od rojstva do 15. leta starosti, pri katerih obstaja tveganje za izpostavljenost virusu hepatitisa B.

**Specifične ogrožene skupine, ki jih je treba cepiti, je treba določiti na podlagi uradnih priporočil.**

Pričakujemo lahko, da cepljenje s HBVAXPRO prepreči tudi hepatitis D, ker se hepatitis D (ki ga povzroča agens delta) pojavi le sočasno z okužbo z virusom hepatitisa B.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Posamezniki od rojstva do 15. leta starosti: 1 odmerek (0,5 ml) pri vsaki injekciji

#### Primarno cepljenje:

Ciklus cepljenja mora obsegati vsaj tri injekcije.

Priporočimo lahko dve shemi primarnega cepljenja:

**0, 1 in 6 mesecev:** dve injekciji v presledku enega meseca, tretja injekcija 6 mesecev po prvi injekciji.

**0, 1, 2 in 12 mesecev:** tri injekcije v presledku enega meseca, četrti odmerek je treba dati po 12 mesecih.

Priporočamo, da se cepivo aplicira po navedeni shemi. Dojenčki, ki so cepljeni po skrajšani shemi (shema cepljenja 0, 1, 2 meseca), morajo po 12 mesecih dobiti še obnovitveni odmerek, ki izzove višji titer protiteles.

#### Obnovitveni odmerek:

##### Imunsko kompetentne cepljene osebe

Za zdaj niso ugotovili, ali zdrave osebe, ki so opravile celotno primarno cepljenje, potrebujejo obnovitveni odmerek. Vendar nekatere lokalne sheme cepljenja obnovitveni odmerek trenutno priporočajo in ta priporočila je treba upoštevati.

##### Imunsko kompromitirane cepljene osebe (npr. bolniki na dializi, bolniki po presaditvi, bolniki z AIDS-om)

Pri cepljenih osebah z okvarjenim imunskim sistemom je treba pretehtati uporabo dodatnih odmerkov cepiva, če je raven protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B (anti-HBsAg) pod 10 i.e./l.

##### Ponovno cepljenje neodzivnih oseb

Po vnovičnem cepljenju oseb, ki se ne odzovejo na primarno cepljenje, se ustrezen odziv protiteles po enem dodatnem odmerku razvije pri 15 – 25 % oseb, po treh dodatnih odmerkih pa pri 30 – 50 % oseb. Vendar rutinska revakcinacija po koncu primarnega cepljenja ni priporočljiva, ker ni dovolj podatkov o varnosti cepiva proti hepatitisu B, uporabljenega v več odmerkih, kot jih obsega priporočeni niz. O revakcinaciji je treba razmisliti pri zelo ogroženih osebah in po pretehtanju koristi cepljenja v primerjavi z možnim večjim tveganjem za lokalne ali sistemske neželene reakcije.

#### Posebna priporočila za odmerjanje:

##### **Priporočila za odmerjanje pri novorojenčkih mater, ki so nosilke virusa hepatitisa B**

- Takoj po rojstvu (v 24 urah) en odmerek imunoglobulina proti hepatitisu B.
- Prvi odmerek cepiva je treba dati v 7 dneh po rojstvu; dati ga je mogoče hkrati z imunoglobulinom proti hepatitisu B ob rojstvu, vendar na drugo vbodno mesto.
- Nadaljnje odmerke cepiva je treba dati skladno s priporočeno shemo cepljenja.

##### **Priporočila za odmerjanje po znani ali domnevni izpostavljenosti virusu hepatitisa B (npr. vbod z okuženo iglo)**

- Čim prej po izpostavljenosti (v 24 urah) je treba uporabiti imunoglobulin proti hepatitisu B.
- Prvi odmerek cepiva je treba dati v 7 dneh po izpostavljenosti; dati ga je mogoče hkrati z imunoglobulinom proti hepatitisu B, vendar na drugo vbodno mesto.
- Priporočamo tudi serološko testiranje in, če je potrebno, nadaljnje odmerke cepiva (t.j. glede na serološko stanje bolnika) za kratkotrajno in dolgotrajno zaščito.
- Necepljene ali nepopolno cepljene osebe morajo dobiti dodatne odmerke po priporočeni imunizacijski shemi. Uporabiti je mogoče pospešeno shemo z 12 mesečnim obnovitvenim odmerkom.

#### **Način uporabe**

Cepivo je za intramuskularno uporabo.

Pri novorojenčkih in dojenčkih je najprimernejše mesto za injiciranje anterolateralni del stegna. Pri otrocih in mladostnikih je najprimernejše mesto za injiciranje deltoidna mišica.

Ne injicirajte v žilo.

Izjemoma je cepivo mogoče dati subkutano pri bolnikih s trombocitopenijo ali z motnjami hemostaze.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem s cepivom ali dajanjem cepiva: glejte poglavje 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- anamneza preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ali ostanke, prisotne v sledih (npr. formaldehid in kalijev tiocianat) (glejte poglavji 6.1 in 2)
- pri posameznikih s hudo vročinsko boleznijo ali akutno okužbo je treba cepljenje odložiti

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, morajo biti vedno na voljo ustrezni terapevtski ukrepi za redke primere anafilaktičnih reakcij po uporabi cepiva (glejte poglavje 4.8).

To cepivo lahko vsebuje sledove formaldehida in kalijevega tiocianata, ki se uporabljata med postopkom izdelave. Zato se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije (glejte poglavji 2 in 4.8).

Pri cepljenju posameznikov, občutljivih na lateks, je potrebna previdnost, ker batni zamašek in pokrovček injekcijske brizge vsebujeta suho gumo iz naravnega lateksa, ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Za klinično in laboratorijsko spremljanje imunsko oslabilih posameznikov ali posameznikov, za katere veste ali sumite, da so bili izpostavljeni virusu hepatitisa B, glejte poglavje 4.2.

Pri aplikaciji odmerkov za primarno imunizacijo veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkov (rojenih v 28. tednu nosečnosti ali prej), še posebno tistih z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možno tveganje za apnejo in potrebo po 48- do 72-urnem spremljanju dihanja (glejte poglavje 4.8). Ker je korist cepljenja v tej skupini otrok velika, se cepljenja ne sme opustiti ali odložiti.

Zaradi dolge inkubacijske dobe hepatitisa B je mogoče, da v času cepljenja že obstaja neprepoznana okužba z virusom hepatitisa B. V takšnih primerih se lahko zgodi, da cepivo ne prepreči hepatitisa B.

Cepivo ne prepreči okužbe z drugimi povzročitelji, kot so virusi hepatitisa A, hepatitisa C in hepatitisa E, in z drugimi patogeni, ki okužijo jetra.

Pri predpisovanju cepiva nosečnicam ali doječim materam, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.6).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Cepivo je mogoče uporabiti:

- z imunoglobulinom proti hepatitisu B, a na drugem vbodnem mestu,
- za dokončanje primarnega niza cepljenja ali kot obnovitveni odmerek pri osebah, ki so prej dobile drugo cepivo proti hepatitisu B,
- hkrati z drugimi cepivi, vendar v drugi brizgi in na drugem vbodnem mestu.

Sočasna uporaba konjugiranega cepiva proti pneumokokom (PREVENAR) in cepiva proti hepatitisu B po shemah 0, 1 in 6 ter 0, 1, 2 in 12 mesecev ni bila dovolj raziskana.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Plodnost:

Cepiva HBVAXPRO niso ocenili v študijah plodnosti.

Nosečnost:

Kliničnih podatkov o uporabi cepiva HBVAXPRO med nosečnostjo ni.

Med nosečnostjo se sme cepivo uporabiti le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje:

Kliničnih podatkov o uporabi cepiva HBVAXPRO med dojenjem ni.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa se pri cepivu HBVAXPRO pričakuje, da nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a. Povzetek varnostnega profila cepiva

Najpogostejši neželeni učinki so učinki na mestu injiciranja: prehodna občutljivost, eritem, zatrdlina.

##### b. Tabelarni pregled neželenih učinkov

Po široki uporabi cepiva so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Tako kot pri drugih cepivih proti hepatitisu B v številnih primerih ni bilo mogoče ugotoviti vzročne povezanosti s cepivom.

Neželeni učinki	Pogostnost
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
lokalne reakcije (na mestu injiciranja): prehodna občutljivost, eritem, zatrdlina	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
utrujenost, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, gripi podobni simptomi	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
trombocitopenija, limfadenopatija	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
serumska bolezen, anafilaksija, nodozni poliarteritis	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni živčevja</i>	
parestezije, paraliza (vključno z Bellovo paralizo, paralizo obraza), periferne nevropatije (poliradikulonevritis, Guillain-Barrejev sindrom), nevritis (vključno z optičnim nevritisom), mielitis (vključno s transverznim mielitisom), encefalitis, demielinizirajoča bolezen osrednjega živčevja, poslabšanje multiple skleroze, multipla skleroza, konvulzije, glavobol, omotica, sinkopa	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Očesne bolezni</i>	
uveitis	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Žilne bolezni</i>	
hipotenzija, vaskulitis	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
bronhospazmu podobni simptomi	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni prebavil</i>	
bruhanje, navzea, driska, bolečine v trebuhu	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
izpuščaj, alopecija, srbenje, urtikarija, multiformni eritem, angioedem, ekcem	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
artralgija, artritis, mialgija, bolečina v okončini	zelo redki ( $< 1/10.000$ )
<i>Preiskave</i>	

Neželeni učinki	Pogostnost
zvišanje jetrnih encimov	zelo redki (< 1/10.000)

### **c. Druge posebne populacije**

Apneja pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojenih v 28. tednu nosečnosti ali prej) (glejte poglavje 4.4)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o primerih uporabe večjih odmerkov cepiva HBVAXPRO od priporočenih. Na splošno je bil profil neželenih učinkov pri prevelikem odmerjanju podoben kot med uporabo priporočenih odmerkov cepiva HBVAXPRO.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: virusna cepiva, oznaka ATC: J07BC01

Cepivo sproži nastanek specifičnih humoralnih protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B (anti-HBsAg). Titer protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B (anti-HBsAg), ki, izmerjen 1 do 2 meseca po zadnji injekciji, znaša vsaj 10 i.e./l, korelira z zaščito pred okužbo z virusom hepatitisa B.

V kliničnih raziskavah se je zaščitna raven protiteles proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B ( $\geq 10$  i.e./l) pojavila pri 96 % od 1497 zdravih dojenčkov, otrok, mladostnikov in odraslih, ki so dobili ciklus treh odmerkov prejšnjega pripravka Merckovega rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B. V dveh preskušanjih pri dojenčkih, kjer so uporabili različne sheme odmerjanja in različna sočasna cepiva, je bil delež dojenčkov z zaščitno ravno protiteles 97,5 % in 97,2 %, geometrično povprečje titra pa 214 in 297 i.e./l.

Zaščitni učinek enega odmerka imunoglobulina proti hepatitisu B ob rojstvu, ki so mu sledili 3 odmerki prejšnjega pripravka Merckovega rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B, je dokazan pri novorojenčkih mater, pozitivnih tako za površinski antigen (HBsAg) kot antigen e (HBeAg) virusa hepatitisa B. V primerjavi z deležem okužb v historični kontrolni skupini, ki ni prejela cepiva, je bila ocenjena učinkovitost za zaščito pred kroničnim hepatitisom B med 130 cepljenimi dojenčki 95 %.

Trajanje zaščitnega učinka prejšnjega pripravka Merckovega rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B pri zdravih cepljenih osebah sicer ni znano, toda med 5- do 9-letnim spremljanjem približno 3000 zelo ogroženih preiskovancev, ki so dobili podobno, iz plazme pridobljeno cepivo, niso odkrili primerov klinično očitnega hepatitisa B.

Poleg tega so dokazali obstoj s cepivom sproženega imunskega spomina za površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) z anamnestičnim odzivom protiteles na obnovitveni odmerek prejšnjega pripravka Merckovega rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B. Tako kot pri drugih cepivih proti hepatitisu B trajanje zaščitnega učinka pri zdravih cepljenih osebah trenutno ni znano. Potreba po obnovitvenem odmerku cepiva HBVAXPRO še ni določena, razen 12 mesečnega obnovitvenega odmerka, ki je potreben po skrajšani shemi 0, 1, 2.

### *Zmanjšanje tveganja za karcinom jetrnih celic*

Karcinom jetrnih celic je resen zaplet okužbe z virusom hepatitisa B. Raziskave so pokazale povezavo med kroničnim hepatitisom B in karcinomom jetrnih celic; 80 % primerov tega karcinoma povzroči okužba z virusom hepatitisa B. Tako je cepivo proti hepatitisu B prvo cepivo proti raku, ker lahko prepreči primarnega raka na jetrih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskave reprodukcije na živalih niso bile narejene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
boraks  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2° C - 8° C).  
Ne zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) brez igle z batnim zamaškom (sivi klorbutil).  
Velikost pakiranja: 1, 10, 20, 50.

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z 1 priloženo iglo z batnim zamaškom (sivi klorbutil). Velikost pakiranja: 1, 10.

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z 2 priloženima iglama z batnim zamaškom (sivi klorbutil). Velikost pakiranja: 1, 10, 20, 50.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s cepivom**

Cepivo je treba pred uporabo pregledati zaradi morebitne nastale oborine ali spremembe barve vsebine. V tem primeru cepiva ne smete uporabiti.

Pred uporabo je treba injekcijsko brizgo dobro pretresti.

Primate injekcijsko brizgo in pritrdite iglo tako, da jo zavrtite v smeri urinega kazalca, dokler se igla čvrsto ne prileže injekcijski brizgi.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

SANOFI PASTEUR MSD SNC  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 27/04/2001  
Datum podaljšanja dovoljenja: 27/04/2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. avgust 2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>