

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hepavax–Gene TF, 20 mikrogramów, zawiesina do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (1 ml) zawiera:

Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg)*	20 mikrogramów
adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym	0,5 miligrama Al ³⁺

* otrzymywany na drodze rekombinacji DNA drożdży *Hansenula polymorpha* (szczep RB11; podszczep Yu305)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań
Lekko opalizująca, biała zawiesina

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka przeznaczona jest do czynnego uodpornienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) wywoływanemu przez wszystkie podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), młodzieży powyżej 15. roku życia i dorosłych.

Grupy osób, które powinny być szczepione ze względu na ryzyko zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B określa Program Szczepień Ochronnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Młodzież i dorośli

Młodzież powyżej 15. roku życia i dorośli: 1 dawka (20 mikrogramów w 1,0 ml szczepionki).

Schemat podawania

Standardowy schemat szczepienia

Schemat szczepienia dla wszystkich osób, u których nie występuje zaburzenie odpowiedzi immunologicznej, składa się z 3 dawek szczepionki podawanych według schematu 0, 1. i 6. miesiąc.

Przyspieszony schemat szczepienia

W celu uzyskania odporności w krótkim czasie można zastosować schemat przyspieszony, który obejmuje 3 wstrzyknięcia podawane w miesiącach 0, 1. i 2.

W celu osiągnięcia optymalnej odporności, zaleca się podanie dawki przypominającej po 12 miesiącach od pierwszego wstrzyknięcia.

Należy przestrzegać lokalnych zaleceń dotyczących stosowania dawki przypominającej.

W przypadku stwierdzonego lub przypuszczalnego narażenia na zakażenie wirusem HBV (np. ukłucie zakażoną igłą) należy:

- jak najszybciej podać HBIg, w ciągu 24 godzin od narażenia,
- jednocześnie z HBIg zaleca się podać pierwszą dawkę szczepionki (pierwsza dawka szczepionki powinna być podana w ciągu 7 dni od ukłucia), ale należy wstrzykiwać je w różne miejsca ciała,
- następne dawki szczepionki, jeśli są konieczne (w zależności od statusu serologicznego pacjenta), powinny być podane zgodnie z zalecanym schematem szczepień. Można zastosować przyspieszony schemat szczepienia.

Szczepienie przypominające po ukończeniu pełnego cyklu szczepienia składającego się z 3 dawek

Podobnie jak w przypadku stosowania innych szczepionek przeciw wzv typu B, czas trwania działania ochronnego przeciwciał anti-HBs po szczepieniu produktem Hepavax-Gene TF u zdrowych osób jest aktualnie nieznan, ani nie określono czy istnieje potrzeba podania dawki przypominającej.

Osobom należącym do grup podwyższonego ryzyka zaleca się regularne kontrolowanie miana przeciwciał i w przypadku stwierdzenia miana <10 j.m./l należy wykonać szczepienie przypominające.

Należy przestrzegać lokalnie obowiązujących zaleceń dotyczących szczepienia przypominającego.

Sposób podawania

Szczepionkę Hepavax-Gene TF należy wstrzykiwać domięśniowo, w mięsień naramienny.

U pacjentów ze skłonnością do ciężkich krwawień (np. hemofilia, trombocytopenia) wyjątkowo można wstrzyknąć podskórną.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość po poprzednim zastosowaniu Hepavax-Gene TF.
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, należy odłożyć szczepienie pacjentów z ostrymi stanami chorobowymi oraz z infekcjami przebiegającymi z gorączką. Łagodne infekcje nie są przeciwwskazaniem do podania szczepionki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu długiego okresu inkubacji wirusa zapalenia wątroby typu B, może zaistnieć sytuacja, że szczepienie będzie wykonane w czasie nierozpoznanego zakażenia. U tych osób szczepienie może nie zapobiec zachorowaniu na wzv B.

Ta szczepionka nie ochroni przed zachorowaniem na wirusowe zapalenie wątroby wywołane przez inne typy wirusa, takie jak: wirus zapalenia wątroby typu A, wirus zapalenia wątroby typu C, wirus zapalenia wątroby typu E i inne patogeny powodujące zakażenie wątroby.

Na zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu może mieć wpływ szereg czynników takich jak wiek (>40 lat), otyłość, palenie papierosów.

Odpowiedź immunologiczna może być również mniejsza u pacjentów dializowanych oraz u pacjentów z zaburzeniami immunologicznymi. U tych pacjentów może być konieczne podawanie dawek przypominających.

Podobnie jak w przypadku podawania innych szczepionek we wstrzyknięciach, muszą być dostępne gotowe do zastosowania odpowiednie środki lecznicze w razie rzadko występującego wstrząsu anafilaktycznego po szczepieniu. Osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez 30 minut od wstrzyknięcia.

Po podaniu a nawet przed podaniem szczepionki mogą wystąpić omdlenia. Omdleniom mogą towarzyszyć upadki. Ważne jest zachowanie odpowiednich procedur, aby uniknąć urazów podczas omdleń.

Należy unikać podawania szczepionki do mięśnia pośladkowego lub śródskórnie, ponieważ taki sposób podania może skutkować mniejszą odpowiedzią na szczepienie.

Szczepionki Hepavax-Gene TF nie wolno podawać donaczyniowo.

Substancje pomocnicze, które mogą mieć wpływ na pacjenta

Ten produkt leczniczy zawiera potas, w ilości mniejszej niż 1 mmol (39 mg) w dawce, więc uznaje się za „wolny od potasu”.

Ten produkt leczniczy zawiera sód, w ilości mniejszej niż 1 mmol (23 mg) w dawce, więc uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Hepavax-Gene TF można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych. W przypadku jednoczesnego podawania, różne szczepionki powinny być podawane z użyciem oddzielnych strzykawk i wstrzykiwane w różne miejsca ciała.

Szczepionkę Hepavax-Gene TF można podawać jednocześnie z immunoglobuliną przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBVg), lecz wstrzyknięcia powinny być wykonywane w różne miejsca ciała z użyciem oddzielnych strzykawk.

Szczepionkę Hepavax-Gene TF można stosować do ukończenia podstawowego cyklu szczepienia rozpoczętego innymi szczepionkami przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub do szczepienia przypominającego.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu odpowiedź immunologiczna może być zmniejszona.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania szczepionki Hepavax-Gene TF u kobiet w okresie ciąży. Istnieją tylko ograniczone dane z badań na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród oraz rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3). Nie ma dowodów istnienia ryzyka dla płodu. Jednakże szczepionka Hepavax-Gene TF może być stosowana w okresie ciąży tylko w przypadku oczywistego ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz gdy korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy Hepavax-Gene TF przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania Hepavax-Gene TF do mleka zwierząt. Hepavax-Gene TF jest szczepionką rekombinowaną. Uważa się, że szczepionki rekombinowane nie stwarzają ryzyka dla matek, ani dla dzieci karmionych piersią.

Szczepionka Hepavax-Gene TF może być podana kobiecie karmiącej tylko w przypadku oczywistego ryzyka zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B oraz gdy korzyści dla matki przeważają nad możliwym nad ryzykiem dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu tej szczepionki na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych

Ocena bezpieczeństwa opiera się na danych z czterech badań klinicznych, w których uczestniczyło 847 zdrowych dorosłych osób (użyto 2219 dawek) oraz 1688 zdrowych dzieci i noworodków (użyto 5013 dawek), którym podano Hepavax-Gene (szczepionkę zawierającą tiomersal) lub Hepavax-Gene TF (szczepionkę bez tiomersalu). Obie szczepionki były na ogół dobrze tolerowane. W trakcie tych badań klinicznych nie zgłoszono żadnych ciężkich działań niepożądanych, które można byłoby wiązać z podaniem szczepionki. Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, istnieje możliwość, że masowe zastosowanie szczepionki może ujawnić działania niepożądane niestwierdzone w badaniach klinicznych.

Zarówno reakcje w miejscu wstrzyknięcia jak i układowe działania niepożądane były na ogół przemijające (2-3 dni) i były łagodne do umiarkowanych. Częstość i rodzaj zgłaszanych działań niepożądanych były porównywalne z obserwowanymi podczas stosowania innych szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Częstość występowania działań niepożądanych stwierdzonych w badaniach klinicznych szczepionki przedstawiono w Tabeli 1. (osoby dorosłe) i Tabeli 2. (dzieci).

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$).

Ze względu na liczbę ocenianych uczestników w bieżącej analizie badań Hepavax-Gene oraz Hepavax-Gene-TF, pojedyncze przypadki należą do kategorii "występujących rzadko". W każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Osoby dorosłe

U osób dorosłych najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były: ból (28,5%), świąd (4,1%) i rumień (2,4%).

Najczęstszymi reakcjami układowymi były: zmęczenie (14,6%), ból mięśni (13,9%) i złe samopoczucie (8,3%). Gorączkę ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) zgłaszano u 1% dorosłych.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem Hepavax-Gene oraz Hepavax-Gene TF stwierdzone u osób dorosłych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: Rzadko:	ból głowy zawroty głowy, senność
Zaburzenia naczyniowe	Rzadko:	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko:	nieżyt nosa ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: Rzadko:	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka zapalenie jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często:	wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: Często:	ból mięśni ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: Często: Niezbyt często: Rzadko:	ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie złe samopoczucie, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) podwyższona temperatura ciała ^b , objawy grypopodobne ^a pieczenie w miejscu wstrzyknięcia
^a z badania GCVC5 i GCVC11 ^b preferowany termin odnoszący się do wszelkich istotnych klinicznie doniesień o zwiększeniu temperatury ciała zgłaszanych spontanicznie przez badaczy jako zdarzenie niepożądane		

Dzieci

U dzieci najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były: rumień (2,8%), stwardnienie (1,9%), obrzęk (1,5%) oraz ból (1,4%).

Najczęstszymi reakcjami układowymi były: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) u 3,6% oraz płacz u 2,8% szczepionych.

Tabela 2: Działania niepożądane związane ze stosowaniem Hepavax-Gene oraz Hepavax-Gene TF stwierdzone u dzieci w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często:	zapalenie nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko:	powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często:	reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często: Rzadko:	zaburzenia żywienia brak łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często:	zmiany stanu psychicznego
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: Rzadko:	ból głowy drgawki, senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często:	kaszel, katar
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: Niezbyt często: Rzadko:	wymioty biegunka, nudności, wzdęcia, dyspepsja (w tym dziecięce ulewanie) ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: Rzadko:	wysypka (w tym wysypka krostkowa), wyprysk, zaburzenia błony śluzowej świąd, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko:	ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często:	gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), podwyższona temperatura ciała ^a , płacz, rumień w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często:	zmieniony poziom aktywności, zmęczenie
^a preferowany termin odnoszący się do wszelkich istotnych klinicznie doniesień o zwiększeniu temperatury ciała zgłaszanych spontanicznie jako zdarzenie niepożądane przez badaczy		

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk i obrzęk naczynioruchowy. Na podstawie dostępnych danych nie można obliczyć częstości ich występowania więc przyjmuje się określenie częstość nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania u ludzi.

Po przedawkowaniu produktu Hepavax-Gene TF nie są spodziewane żadne ciężkie działania niepożądane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, oczyszczony antygen wirusa zapalenia wątroby typu B, kod ATC: J07BC01.

Hepavax-Gene TF jest jałową zawiesiną zawierającą oczyszczony główny antygen powierzchniowy (HBsAg), który jest immunogennym składnikiem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), wytwarzanym przez drożdże z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Sekwencja kodująca HBsAg została wyizolowana z ludzkiego HBV i wszczepiona do standardowego wektora ekspresyjnego/integracyjnego *Hansenula polymorpha*. Szczep *H. polymorpha* (szczep macierzysty RB11, pochodzący od szczepu *H. polymorpha* CBS4732/ATCC34438) ma szerokie zastosowanie w biotechnologii jako bardzo dobry system produkcji rekombinacyjnej. Wydajny proces wytwarzania przez drożdże jest stabilny, wolny od patogenów i nie wymaga zastosowania żadnych składników osocza. Antygen wytwarzany jest w formie cząsteczek o wielkości 20 nm. umieszczonych we fragmentach błony komórkowej drożdży. Struktura cząsteczki warunkuje immunogenność szczepionki.

Podczas produkcji nie stosuje się żadnych substancji pochodzenia ludzkiego.

Szczepionka Hepavax-Gene TF stymuluje wytwarzanie swoistych przeciwciał przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs). Uważa się, że poziom przeciwciał anty-HBs zapewniający ochronę powinien być wyższy lub równy 10 j.m./l. Większość szczepionych osób uzyskuje ochronny poziom przeciwciał po 1-2 miesiącach od ostatniej dawki szczepienia podstawowego.

Ochronny poziom przeciwciał anty-HBs po podaniu 3 dawek według zalecanego schematu osiąga > 90% zdrowych osób w wieku poniżej 40 lat. Ponad 95% szczepionych zdrowych niemowląt wytwarza przeciwciała po podaniu 3 dawek według zalecanego schematu.

Uzyskane miano przeciwciał anty-HBs zmniejsza się w czasie, lecz dzięki wytworzonej pamięci immunologicznej, w przypadku kontaktu z wirusem indukowana jest szybka odpowiedź.

W wieku powyżej 40 lat, ochronne miano przeciwciał anty-HBs uzyskuje mniej niż 90% zaszczepionych, a od 60 roku życia od 65% do 75% osób osiąga ochronne miano przeciwciał anty-HBs. Czynniki, które mogą zmniejszać immunogenność szczepionek przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby są: wiek (> 40 lat), otyłość, czynniki dziedziczne, hemodializa, zakażenie HIV, immunosupresja, palenie tytoniu, wstrzyknięcie podskórne, wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego, zamrożenie szczepionki, szczepienie wg przyspieszonego schematu szczepienia.

Na podstawie doświadczeń z porównywalnymi szczepionkami przeciw wzv typu B stwierdzono, że ukończony cykl szczepienia zapewnia ochronę długoterminową (>15 lat) przeciw wzv typu B.

Zmniejszenie ryzyka występowania raka wątrobowokomórkowego

Rak pierwotny wątroby (*carcinoma hepatocellulare*) jest poważnym powikłaniem związanym z zakażeniem HBV. Badania wykazały związek przyczynowy pomiędzy przewlekłym zakażeniem HBV a 80% przypadków pierwotnego raka wątroby. Z tego względu, szczepionka przeciw wzv B została uznana za pierwszą szczepionkę przeciwnowotworową, ponieważ prewencja zakażenia HBV może znamienne zmniejszyć ryzyko pierwotnego raka wątroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne nie są wymagane w przypadku szczepionek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań farmakodynamicznych niezwiązanych ze wskazaniami oraz badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie wskazują na żadne zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Potasu diwodorofosforan
Disodu wodorofosforan dwunastowodny
Woda do wstrzykiwań

Adiuwant, patrz punkt 2.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać szczepionki Hepavax-Gene TF z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I po 1 ml z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym wieczkiem w tekturowym pudełku.

Opakowania: 1, 10, 50 fiolek po 1 ml zawiesiny w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem, szczepionkę należy obejrzyć pod kątem ewentualnej obecności ciał obcych i (lub) zmian fizycznych. Przed użyciem wstrząsnąć do uzyskania jednorodnej, lekko opalizującej białej zawiesiny. W przypadku nieprawidłowości w wyglądzie, szczepionkę należy zniszczyć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse, Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8687

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 marca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO