

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HEPLISAV B 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-epatite B (DNA ricombinante, adiuvato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna dose (0,5 mL) contiene:

antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)^{1,2} 20 microgrammi

¹Con aggiunta di 3 000 microgrammi di adiuvante citidina fosfoguanosina (CpG) 1018, un oligonucleotide fosforotioato (PS-ODN) di 22-mer contenente motivi CpG non metilati di simil-DNA microbico

²Prodotto in cellule di lievito (*Hansenula polymorpha*) con tecnologia del DNA ricombinante

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
Soluzione da limpida a lievemente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

HEPLISAV B è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) causata da tutti i sottotipi conosciuti del virus dell'epatite B in individui adulti a partire dai 18 anni di età.

HEPLISAV B deve essere utilizzato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

È possibile che l'immunizzazione con HEPLISAV B concorra a prevenire anche l'epatite D, poiché l'epatite D (causata dall'agente delta) non insorge senza un'infezione da epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Il vaccino è somministrato per via intramuscolare.

Vaccinazione primaria

Adulti: due dosi di 0,5 mL ciascuna: una dose iniziale seguita da una seconda dose a distanza di 1 mese.

Adulti con compromissione renale severa (eGFR <30 mL/min), compresi i pazienti sottoposti a emodialisi: quattro dosi da 0,5 mL ciascuna: una dose iniziale seguita da una seconda dose 1 mese dopo, una terza dose 2 mesi dopo quella iniziale e una quarta dose 4 mesi dopo quella iniziale.

Richiamo

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo. I pazienti immunocompromessi o con insufficienza renale cronica possono aver bisogno di un richiamo. Quando i livelli di anticorpi scendono sotto i livelli raccomandati, si dovrebbe somministrare una dose di richiamo da 0,5 mL. Vedere paragrafo 4.4.

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vedere paragrafo 5.1.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di HEPLISAV B nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

HEPLISAV B deve essere somministrato per via intramuscolare (i.m.) nel muscolo deltoide. Deve essere evitata la somministrazione nel gluteo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Severa reazione allergica, come l'anafilassi, dopo la somministrazione di una precedente dose di qualsiasi vaccino anti-epatite B.

Ipersensibilità al lievito.

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.

HEPLISAV B non deve essere somministrato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere immediatamente disponibili una terapia e una supervisione medica appropriata in caso di insorgenza di reazioni anafilattiche rare dopo la somministrazione del vaccino.

Come per altri vaccini, la somministrazione di HEPLISAV B deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili severe in fase acuta. La presenza di un'infezione minore, tuttavia, non è una controindicazione per l'immunizzazione.

È possibile che dopo una vaccinazione, o anche prima, si verifichi una sincope (svenimento) come reazione psicogena all'iniezione con siringa. Questo evento può essere accompagnato da diversi segni neurologici quali disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti inconsulti di tipo tonico-clonico localizzati agli arti nella fase di recupero. È importante predisporre procedure che consentano di evitare lesioni.

Come per qualsiasi altro vaccino, non tutti i soggetti vaccinati sviluppano una risposta immunitaria protettiva.

In ragione del lungo periodo d'incubazione dell'epatite B, è possibile che al momento della vaccinazione sia presente un'infezione da HBV non identificata. In queste evenienze, HEPLISAV B può non essere efficace nella prevenzione dell'infezione da HBV.

HEPLISAV B non previene l'infezione causata da altri patogeni di cui è nota l'azione infettante diretta sul fegato come i virus dell'epatite A, dell'epatite C e dell'epatite E.

Esistono dati molto limitati sulla risposta immunitaria a HEPLISAV B in soggetti che non hanno sviluppato una risposta immunitaria protettiva a un altro vaccino dell'epatite B.

Immunodeficienza

Gli individui immunocompromessi possono esibire una risposta immunitaria più debole a HEPLISAV B. I dati riferiti alla popolazione immunocompromessa sono molto limitati. Occorre prestare attenzione affinché sia mantenuto il livello di protezione anticorpale definito dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali. Vedere paragrafo 4.2.

La vaccinazione contro l'epatite B non deve essere preclusa ai pazienti con malattia epatica cronica o con infezione da HIV o ai portatori del virus dell'epatite C. Questa misura può anzi essere consigliata poiché l'infezione da HBV può essere grave in questi soggetti: il medico deve quindi valutare caso per caso l'opportunità di eseguire la vaccinazione con HEPLISAV B.

Compromissione renale

Dal momento che i pazienti con malattia renale cronica (CKD) in pre-emodialisi o in emodialisi sono particolarmente a rischio di esposizione al virus HBV e hanno più probabilità di contrarre un'infezione cronica, occorre fare in modo che sia mantenuto il livello di protezione anticorpale definito dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali. Vedere paragrafo 4.2.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché non esistono dati relativi alla somministrazione concomitante di HEPLISAV B con altri vaccini, l'uso di HEPLISAV B in concomitanza con altri vaccini non è raccomandato.

Non vi sono studi sulla somministrazione concomitante di HEPLISAV B con l'immunoglobulina dell'epatite B (HBIG). Tuttavia, qualora HEPLISAV B sia somministrato con una dose standard di HBIG, la somministrazione deve avvenire in due distinte sedi di iniezione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sull'uso del vaccino HEPLISAV B nelle donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, di rilievo per l'uomo in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La vaccinazione in gravidanza deve essere eseguita soltanto se il rapporto beneficio/rischio a livello individuale è superiore ai possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se HEPLISAV B sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla somministrazione di HEPLISAV B tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della vaccinazione per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di HEPLISAV B sulla fertilità umana.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

HEPLISAV B può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" (ad esempio, malessere) possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza degli studi clinici si basa sui dati raccolti su 9 365 soggetti seguiti nell'ambito di 3 studi cardine.

In due di questi studi, 3 777 dei 9 365 soggetti sono stati monitorati per verificare l'insorgenza di reazioni post-iniezione locali e sistemiche sulla scorta di schede diarie per un periodo di 7 giorni dal giorno della vaccinazione. Le reazioni avverse più comunemente osservate sono state reazioni post-iniezione quali dolore nella sede di iniezione, cefalea, malessere, stanchezza e mialgia.

Il profilo di reattogenicità di HEPLISAV B in 119 soggetti in emodialisi è risultato generalmente paragonabile a quello osservato in soggetti sani.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è così definita:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Raro: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Molto raro: ($< 1/10\ 000$)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea ¹
	Raro	Capogiro
	Raro	Parestesia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia ¹
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Malessere ¹ , stanchezza ¹ , dolore in sede di iniezione ¹
	Comune	Tumefazione in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, febbre ¹
	Non comune	Prurito in sede di iniezione ²
Patologie gastrointestinali	Non comune	Sintomi gastrointestinali ³
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ⁴
	Molto raro	Anafilassi ²

1. Reazioni avverse locali e sistemiche segnalate mediante schede diarie.
2. Reazione avverse segnalate post-immissione in commercio.
3. Comprende i singoli termini preferiti di nausea, vomito, diarrea e dolore addominale.
4. Comprende i singoli termini preferiti di orticaria, prurito ed eruzione cutanea.

Ulteriori informazioni in popolazioni particolari

I dati relativi alla sicurezza sono limitati negli adulti immunocompromessi, in adulti precedentemente vaccinati contro l'epatite B e in adulti con insufficienza renale cronica, compresi i pazienti in emodialisi.

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

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini virali, vaccino dell'epatite, codice ATC: J07BC01

Meccanismo d'azione

HEPLISAV B è costituito dall'antigene di superficie ricombinante dell'epatite B e dall'adiuvante CpG 1018, che è un PS-ODN della sequenza immunostimolatoria 22-mer.

HEPLISAV B induce la produzione di anticorpi specifici contro gli HBsAg (anti-HBs).

Le azioni biologiche del CpG 1018 si manifestano nel sito di iniezione e nei linfonodi drenanti. L'adiuvante CpG 1018 presente in HEPLISAV B produce i seguenti effetti: (1) attiva le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDCs) attraverso il recettore per il riconoscimento di modelli TLR9 (recettore Toll-simile 9); (2) converte le pDCs in cellule APC altamente efficienti che presentano l'HBsAg processato ai linfociti T CD4+; e (3) promuove il differenziamento dei linfociti T nel sottotipo Th1 attraverso la produzione di IFN-alfa e IL-12. Questa attivazione produce una risposta anticorpale elevata e sostenuta, presumibilmente grazie alla rapida generazione di un elevato numero di plasmacellule secernenti linfociti B memoria e linfociti T specifici per l'HBsAg.

Risposte immunitarie a HEPLISAV B

Non sono stati condotti studi sull'efficacia poiché è stato applicato alla risposta immunitaria il parametro di protezione immunitaria consolidato (titoli anticorpali anti-HBs ≥ 10 mUI/mL con protezione contro l'infezione da HBV). L'immunogenicità di HEPLISAV B è stata valutata in 3 studi clinici multicentrici di fase 3, randomizzati, con osservatore in cieco e controllo attivo (HBV-10 con randomizzazione 3:1, HBV-16 con randomizzazione 4:1 e HBV-23 con randomizzazione 2:1), condotti su 9 365 adulti di età compresa tra i 18 e i 70 anni a cui è stato somministrato HEPLISAV B e su 3 867 adulti a cui è stato somministrato il vaccino comparatore per l'epatite B (Engerix-B 20 mcg HBsAg). HEPLISAV B è stato somministrato secondo un programma a 2 dosi a 0 e 1 mese, mentre Engerix-B è stato somministrato secondo un programma a 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi.

Le caratteristiche al basale sono state equilibrate tra i bracci di trattamento per età, sesso, etnia e indice di massa corporea (BMI). Nell'analisi aggregata comprendente tutti e tre gli studi, l'età media era di 49,3 e di 49,4 anni nei bracci trattati, rispettivamente, con HEPLISAV B e con Engerix-B, mentre il 50,8 % e il 51,5 % dei partecipanti era costituito, rispettivamente, da donne.

Gli studi hanno valutato i tassi di sieroprotezione (SPR: percentuale di persone vaccinate i cui livelli di anticorpi anti-HBs erano ≥ 10 mUI/mL dopo la vaccinazione) dopo la seconda dose di HEPLISAV B rispetto ai valori ottenuti dopo la terza dose di Engerix-B. L'SPR e la concentrazione di picco (media geometrica, GMC) dopo un protocollo di 2 dosi di HEPLISAV B erano superiori in maniera statisticamente significativa rispetto ai valori registrati dopo la somministrazione di un protocollo di 3 dosi di Engerix-B (il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95 % della differenza dei SPR tra HEPLISAV B e Engerix-B era superiore allo 0 %; il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95 % delle GMC tra HEPLISAV B e Engerix-B era superiore a 1,0) in tutti e 3 gli studi (tabella 1, tabella 2).

Tabella 1 Confronto dei tassi di sieroprotezione tra HEPLISAV B e Engerix-B nelle settimane di picco negli studi aggregati HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (popolazione mITT)

HEPLISAV B		Engerix-B			Differenza	
N	n	SPR (%) (IC al 95 %)	N	n	SPR (%) (IC al 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC al 95 %)
8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)

N = numero di soggetti valutabili; n = numero di soggetti sieroprotetti; SPR = tasso di sieroprotezione, CI = intervallo di confidenza.

La sieroprotezione è definita come anti-HBs ≥ 10 mUI/mL.

Il confronto nelle settimane di picco è avvenuto per HEPLISAV B alla settimana 24 e per Engerix-B alla settimana 28.

Gli intervalli di confidenza sui tassi di sieroprotezione sono calcolati usando il metodo di Clopper-Pearson a due code.

L'intervallo di confidenza sulla differenza tra gruppi di trattamento è calcolato utilizzando il metodo Miettinen e Nurminen senza stratificazione.

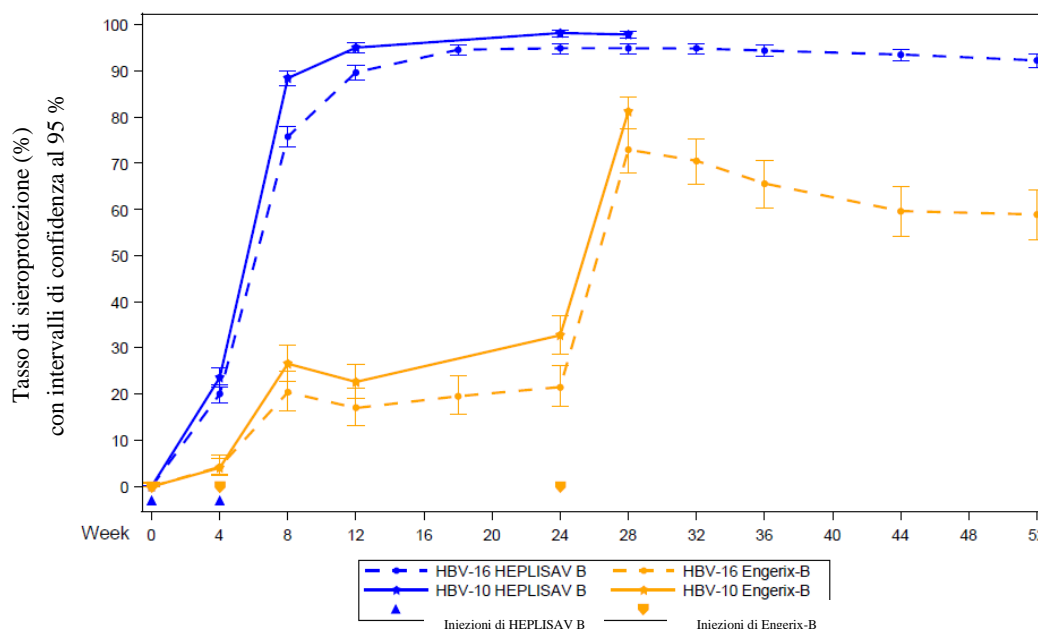
Tabella 2 Confronto delle medie geometriche delle concentrazioni di anti-HBs tra HEPLISAV B e Engerix-B nelle settimane di picco negli studi aggregati HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (popolazione mITT)

HEPLISAV B		Engerix-B		Rapporto GMC
N	(IC al 95 %)	N	(IC al 95 %)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (IC al 95 %)
8701	329,1 (317,1 - 341,5)	3642	262,3 (236,4 - 291,1)	1,3 (1,1 - 1,4)

La settimana di picco per HEPLISAV B è la settimana 24. La settimana di picco per Engerix-B è la settimana 28.

I risultati SPR sono stati raccolti durante ogni visita di studio in due degli studi cardine, ossia HBV-10 (dalla settimana 4 alla settimana 28) e HBV-16 (dalla settimana 4 alla settimana 52). HEPLISAV B ha indotto SPR significativamente più elevati rispetto a Engerix-B in tutte le visite di studio in entrambi gli studi (figura 1).

Figura 1 Tassi di sieroprotezione per visita negli studi HBV-16 e HBV-10 (per popolazione di protocollo)



In tutti e tre gli studi, gli SPR indotti da HEPLISAV B erano significativamente più alti rispetto ai tassi indotti da Engerix-B in adulti più vecchi, uomini, soggetti obesi, fumatori e soggetti con diabete mellito di tipo 2 (tabella 3).

Tabella 3 Confronto dei tassi di sieroprotezione tra HEPLISAV B e Engerix-B nelle settimane di picco per categoria negli studi aggregati HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (popolazione mITT)

Categoria	HEPLISAV B			Engerix-B			Differenza
	N	n	SPR (%) (IC al 95 %)	N	n	SPR (%) (IC al 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC al 95 %)
Tutti i soggetti	8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)
Fascia di età (anni)							
18 - 29	527	526	99,8 (98,9 - 100,0)	211	196	92,9 (88,5 - 96,0)	6,9 (4,1 - 11,2)
30 - 39	1239	1227	99,0 (98,3 - 99,5)	545	483	88,6 (85,7 - 91,2)	10,4 (7,9 - 13,4)
40 - 49	2377	2310	97,2 (96,4 - 97,8)	963	771	80,1 (77,4 - 82,5)	17,1 (14,6 - 19,8)
50 - 59	2712	2578	95,1 (94,2 - 95,8)	1120	872	77,9 (75,3 - 80,3)	17,2 (14,7 - 19,8)
≥ 60	1846	1686	91,3 (90,0 - 92,6)	804	576	71,6 (68,4 - 74,7)	19,7 (16,4 - 23,1)
Sesso							
Maschile	4274	4055	94,9 (94,2 - 95,5)	1765	1361	77,1 (75,1 - 79,1)	17,8 (15,7 - 19,9)
Femminile	4427	4272	96,5 (95,9 - 97,0)	1878	1537	81,8 (80,0 - 83,6)	14,7 (12,9 - 16,5)
Fasce BMI							
< 30 kg/m ²	4904	4728	96,4 (95,9 - 96,9)	2069	1756	84,9 (83,3 - 86,4)	11,5 (10,0 - 13,2)
≥ 30 kg/m ²	3789	3591	94,8 (94,0 - 95,5)	1570	1140	72,6 (70,3 - 74,8)	22,2 (19,9 - 24,5)
Status relativo al							
Fumatore	2634	2538	96,4 (95,6 - 97,0)	1130	852	75,4 (72,8 - 77,9)	21,0 (18,4 - 23,6)
Non fumatore	6067	5789	95,4 (94,9 - 95,9)	2513	2046	81,4 (79,8 - 82,9)	14,0 (12,4 - 15,7)
Diabete di tipo 2 e fascia di età (anni)							
Con T2D	38	37	97,4 (86,2 - 99,9)	16	12	75,0 (47,6 - 92,7)	22,4 (5,1 - 47,5)
20 - 39	163	151	92,6 (87,5 - 96,1)	67	49	73,1 (60,9 - 83,2)	19,5 (9,2 - 31,7)
40 - 49	334	303	90,7 (87,1 - 93,6)	160	108	67,5 (59,7 - 74,7)	23,2 (15,6 - 31,4)
50 - 59	377	320	84,9 (80,9 - 88,3)	165	97	58,8 (50,9 - 66,4)	26,1 (17,9 - 34,5)
≥ 60							

BMI = indice di massa corporea; CI = intervallo di confidenza; N = numero di soggetti valutabili; n = numero di soggetti sieroprotetti; SPR = tasso di sieroprotezione; T2D = diabete di tipo 2.

La sieroprotezione è definita come anti-HBs = 10 mUI/mL.

Il confronto nelle settimane di picco è avvenuto per HEPLISAV B alla settimana 24 e per Engerix-B alla settimana 28.

Gli intervalli di confidenza sui tassi di sieroprotezione sono calcolati usando il metodo di Clopper-Pearson a due code.

L'intervallo di confidenza sulla differenza tra gruppi di trattamento è calcolato utilizzando il metodo Miettinen e Nurminen senza stratificazione.

Emodialisi

In uno studio multicentrico di fase 1, a braccio singolo, in aperto su 119 soggetti adulti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a emodialisi, i partecipanti hanno ricevuto un regime di 4 dosi di HEPLISAV B a 0, 1, 2 e 4 mesi. L'età media era di 59,9 anni e il 60,5% era costituito da soggetti di sesso maschile, mentre il 39,5% era composto da soggetti di sesso femminile.

L'analisi primaria ha valutato l'SPR 5 mesi dopo la prima dose di HEPLISAV B. In 75 partecipanti che avevano ricevuto tutte le 4 dosi di HEPLISAV B, l'SPR era dell'89,3% (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 80,1%, 95,3%). Nelle analisi secondarie, l'81,3% dei soggetti (IC al 95%: 70,7%, 89,4%)

presentava una concentrazione di anti-HB ≥ 100 mUI/mL. La concentrazione media geometrica degli anti-HB era di 1 061,8 mUI/mL (IC al 95%: 547,2, 2 060,2).

In uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto di 116 soggetti adulti con CKD emodialisi-dipendente che non avevano risposto a una precedente vaccinazione contro l'epatite B, i partecipanti hanno ricevuto un regime di richiamo di 1 dose di HEPLISAV B o Fendrix, o una doppia dose di richiamo di Engerix-B.

Alla settimana 4 l'SPR nel gruppo trattato con HEPLISAV B (42,1 % n=16/38) era superiore rispetto all'SPR nel gruppo trattato con Engerix-B (18,9 %, n=7/37) e nel gruppo trattato con Fendrix (29,3 %, n=12/41). Alla settimana 12, l'SPR corrispondeva a 24,3 % (n=9/37) nel gruppo trattato con HEPLISAV B, a 13,9 % (n=5/36) nel gruppo trattato con Engerix-B e a 26,8 % (n=11/41) nel gruppo trattato con Fendrix.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con HEPLISAV B in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'infezione da virus dell'epatite B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'antigene di superficie dell'epatite B utilizzato in HEPLISAV B non sono state valutate.

Compromissione renale

L'adiuvante CpG 1018 viene eliminato dal plasma entro 24 ore nei pazienti con compromissione renale dopo una dose singola di 3000 microgrammi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali consistenti in test di tossicità a dose singola e ripetuta (compresa la tolleranza locale) e la tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- cloruro di sodio
- idrogenofosfato di disodio dodecaidrato
- diidrogenofosfato di sodio diidrato
- polisorbato 80 (E 433)
- acqua per preparazioni iniettabili

Per gli adiuvanti, vedere paragrafo 2.

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 (da 2 °C a 8 °C). Non congelare.

Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con cappuccio (miscela isoprene sintetico-gomma bromobutilica) e guarnizione del pistone (gomma clorobutilica). Il cappuccio e la guarnizione della siringa preriempita non contengono lattice di gomma naturale.

Le confezioni sono da 1 e 5 siringhe preriempite senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

HEPLISAV B è un liquido da limpido a lievemente opalescente, da incolore a leggermente giallo e deve essere sostanzialmente privo di particelle visibili. Non somministrare se l'aspetto non corrisponde a tale descrizione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

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

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE 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 PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità dell'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 per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 nell'RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato dell'RMP.

L'RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1 siringa preriempita senza ago
5 siringhe preriempite senza ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HEPLISAV B 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino anti-epatite B (DNA ricombinante, adiuvato)
Da usare solo negli adulti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose (0,5 mL) contiene:
20 microgrammi di antigene di superficie dell'epatite B adiuvato con 3000 microgrammi di adiuvante CpG 1018.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio
Idrogenofosfato di disodio dodecaidrato
Diidrogenofosfato di sodio diidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
5 siringhe preriempite senza ago
1 siringa preriempita senza ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.)
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Conservare le siringhe preriempite nell'astuccio esterno per tenerle al riparo dalla luce.

Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

13. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta della siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

HEPLISAV B
20 mcg per iniezione
Vaccino anti-epatite B

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

I.M.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Una dose (0,5 mL)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

HEPLISAV B 20 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino anti-epatite B (DNA ricombinante, adiuvato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato il vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, <al farmacista> o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, <al farmacista> o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è HEPLISAV B e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere HEPLISAV B
3. Come viene somministrato HEPLISAV B
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare HEPLISAV B
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è HEPLISAV B e a cosa serve

HEPLISAV B è un vaccino indicato negli adulti a partire dai 18 anni di età come protezione contro l'infezione da virus dell'epatite B.

HEPLISAV B può anche fornire protezione contro l'epatite D, che può insorgere soltanto nei pazienti affetti da epatite B.

Che cos'è l'epatite B?

- L'epatite B è una malattia infettiva del fegato causata da un virus. L'infezione da virus dell'epatite B può provocare gravi problemi epatici come la "cirrosi" (formazione di tessuto cicatriziale nel fegato) o il cancro del fegato.
- Alcuni individui infetti dal virus dell'epatite B diventano portatori dell'infezione, ossia possono non manifestare i sintomi della malattia ma continuare ad avere il virus nell'organismo e quindi infettare altre persone.
- La malattia si diffonde quando il virus dell'epatite B penetra nell'organismo dopo il contatto con i liquidi corporei di una persona infetta, tra cui secreto vaginale, sangue, sperma o saliva. Una madre portatrice del virus può anche trasmetterlo al bambino alla nascita.
- I principali segni e sintomi della malattia comprendono lievi segni influenzali (come mal di testa, febbre e forte spossatezza), urine scure, feci chiare, colorazione gialla della pelle e degli occhi (ittero). Tuttavia, alcune persone affette da epatite B non sembrano o non si sentono ammalate.

Come agisce HEPLISAV B

Quando una persona viene vaccinata con HEPLISAV B, il vaccino aiuta il sistema di difesa naturale dell'organismo (sistema immunitario) a produrre sostanze protettive specifiche (anticorpi) contro il virus dell'epatite B.

- HEPLISAV B contiene un adiuvante, una sostanza che migliora la produzione corporea di anticorpi e aumenta la durata della protezione.
- Per conferire una piena protezione contro l'epatite B è necessario un ciclo di due iniezioni di HEPLISAV B.
- HEPLISAV B non è indicato per il trattamento di persone che hanno già contratto il virus dell'epatite B, comprese le persone infette dal virus dell'epatite B che sono diventate portatrici dell'infezione.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere HEPLISAV B

Non si sottoponga alla vaccinazione con HEPLISAV B:

- se è allergico a uno qualsiasi dei componenti di questo vaccino, compreso il lievito (elencati al paragrafo 6). I segni di reazione allergica possono includere prurito, eruzione cutanea, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- se in passato ha avuto una reazione allergica improvvisa potenzialmente letale dopo aver ricevuto HEPLISAV B.

Non si sottoponga a vaccinazione con HEPLISAV B se una qualsiasi delle precedenti affezioni è valida nel suo caso. In caso di dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di sottoporsi a una vaccinazione con HEPLISAV B.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di sottoporsi a una vaccinazione con HEPLISAV B:

- se è allergico a uno qualsiasi dei componenti di HEPLISAV B (vedere paragrafo 6),
- se ha avuto problemi di salute dopo aver ricevuto un vaccino in passato.
- Prima di un'iniezione, o talvolta anche dopo un'iniezione, può verificarsi uno svenimento. Pertanto, informi il medico, <il farmacista> o l'infermiere se le è capitato di svenire prima o dopo un'iniezione in passato.
- Se presenta febbre alta, il medico, <il farmacista> o l'infermiere sospenderanno la vaccinazione fino a quando non si sentirà meglio. Un'infezione di piccola entità come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma spetta al medico, al farmacista o all'infermiere stabilire se è opportuno procedere alla vaccinazione.

Se è in dialisi per un problema renale o se il suo sistema immunitario è indebolito, il medico può avere la necessità di eseguire un esame del sangue per verificare se la vaccinazione ha funzionato a sufficienza per proteggerla dall'epatite B.

HEPLISAV B non protegge contro altre infezioni del fegato come l'epatite A, C ed E.

Come qualsiasi altro vaccino, HEPLISAV B può non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Se non ha la certezza che una delle affezioni sopra descritte si applichi a lei, ne parli con il medico, <il farmacista> o l'infermiere prima di sottoporsi a una vaccinazione con HEPLISAV B.

Bambini e adolescenti

Poiché HEPLISAV B non è stato testato in modo completo nei giovani di età inferiore ai 18 anni, non deve essere usato in questa fascia di età.

Altri medicinali e HEPLISAV B

Informi il medico, <il farmacista> o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o vaccino.

Se HEPLISAV B è somministrato in concomitanza con un'iniezione di "immuno-globuline" dell'epatite B, che sono somministrate per fornire una protezione immediata di breve termine contro l'infezione da virus dell'epatite B, il medico, <il farmacista> o l'infermiere avrà cura di somministrare i due medicinali in due diverse parti del corpo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di sottoporsi alla vaccinazione con questo vaccino.

Non è noto se HEPLISAV B sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Consulti il medico o l'infermiere per valutare l'opportunità di interrompere l'allattamento o di rinunciare alla vaccinazione con HEPLISAV B, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della vaccinazione per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo la vaccinazione con HEPLISAV B può avvertire stanchezza o mal di testa. In tal caso, eviti di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari.

HEPLISAV B contiene sodio

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

3. Come viene somministrato HEPLISAV B

HEPLISAV B le verrà somministrato da un medico, <farmacista> o infermiere tramite iniezione intramuscolare, solitamente nella parte superiore del braccio.

Negli adulti il ciclo di vaccinazione è di 2 iniezioni:

- la prima iniezione in una data concordata con il medico o l'infermiere;
- la seconda iniezione a distanza di 1 mese dalla prima.

Per gli adulti con problemi renali, compresi quelli sottoposti a emodialisi, il ciclo di vaccinazione è di 4 iniezioni:

- La prima iniezione a una data concordata con il medico o l'infermiere.
- La seconda iniezione 1 mese dopo la prima.
- La terza iniezione 2 mesi dopo la prima.
- La quarta iniezione 4 mesi dopo la prima

Il medico le dirà se avrà bisogno di iniezioni aggiuntive o "di richiamo" in futuro.

Se dimentica di presentarsi all'appuntamento per la somministrazione della seconda dose di HEPLISAV B

Si rivolga al medico e prenda un altro appuntamento.

Si assicuri di completare il ciclo vaccinale per evitare di non essere protetto completamente. Dopo aver ricevuto una prima iniezione di HEPLISAV B, anche le iniezioni successive devono essere di HEPLISAV B (e non di un altro tipo di vaccino contro l'epatite B).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo vaccino può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati osservati nel corso degli studi clinici condotti con HEPLISAV B sono stati i seguenti.

Effetti indesiderati gravi

Molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000)

Si rivolga immediatamente a un medico se nota segni di grave reazione allergica.

Tali segni possono comprendere: gonfiore del volto, bassa pressione sanguigna, difficoltà respiratorie, perdita di coscienza, febbre, rigidità articolare ed eruzione cutanea. Tali reazioni iniziano solitamente poco tempo dopo l'iniezione.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Dolori muscolari
- Sensazione di stanchezza
- Dolore nella zona in cui è stata effettuata l'iniezione
- Sensazione di malessere

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Gonfiore o arrossamento nella zona in cui è stata effettuata l'iniezione
- Febbre

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Dolori addominali (mal di pancia)
- Reazioni allergiche (orticaria, eruzione cutanea e prurito)
- Prurito nella zona in cui è stata effettuata l'iniezione

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Capogiri
- Formicolii e pizzicore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, <al farmacista> o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare HEPLISAV B

Conservi il vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi il vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo la parola "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene HEPLISAV B

Ciascuna dose (0,5 mL) contiene:

principi attivi:

antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)^{1,2} 20 microgrammi

¹Con aggiunta di 3000 microgrammi di adiuvante CpG 1018, un oligonucleotide della sequenza immunostimolatoria 22-mer

²Prodotto in cellule di lievito (*Hansenula polymorpha*) con tecnologia del DNA ricombinante. La sostanza CpG 1018 è inclusa nel vaccino come adiuvante. Gli adiuvanti sono sostanze introdotte in taluni vaccini per accelerarne, migliorarne e/o prolungarne gli effetti protettivi.

Gli altri componenti sono:

- cloruro di sodio
- idrogenofosfato di disodio dodecaidrato
- diidrogenofosfato di sodio diidrato
- polisorbato 80 (E 433)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di HEPLISAV B e contenuto della confezione

HEPLISAV B è un liquido iniettabile in siringa preriempita da limpido a leggermente lattiginoso, di colorazione da incolore a leggermente gialla.

HEPLISAV B è disponibile in confezioni da 1 e 5 siringhe preriempite senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

Per eventuali informazioni su questo medicinale, contattare il rappresentante locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Dynavax GmbH

Tél/Tel/Тел./Tlf/Tηλ/Sími/Puh:

+49 211 758450

Deutschland

Bavarian Nordic A/S

Tel: +49 89 26200980

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

HEPLISAV B:

- è una soluzione da limpida a lievemente opalescente, di colorazione da incolore a leggermente gialla, e deve essere sostanzialmente priva di particelle visibili. Il medicinale deve essere eliminato se il contenuto appare diverso;
- deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) nel muscolo deltoide della spalla;
- non deve essere somministrato nel gluteo;
- non deve essere somministrato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica;
- non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- non deve essere somministrato a soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. La presenza di un'infezione di minore entità, come un raffreddore, non è una controindicazione per l'immunizzazione;
- non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini.

Come per tutti i vaccini iniettabili, deve essere immediatamente disponibile una terapia medica appropriata in caso di insorgenza di reazioni anafilattiche rare dopo la somministrazione di HEPLISAV B.

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