УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета фармации

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от «\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г.

№\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного средства**

**Рекомбивакс HB**

**вакцина против гепатита В, рекомбинантная**

**Торговое название**

Рекомбивакс HB, вакцина против гепатита В, рекомбинантная

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Суспензия для инъекций, 5 мкг/0.5 мл, 10 мкг/1.0 мл

**Состав:**

Одна доза вакцины содержит

*активное вещество -* поверхностный антиген вируса гепатита В 5.0 мкг в 0.5 мл или 10.0 мкг в 1.0 мл

*вспомогательные вещества:* алюминия гидроксифосфат аморфный, натрия хлорид, натрия борат, вода для инъекций

**Описание**

Белый непрозрачный раствор

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного применения. Вакцины. Вакцины вирусные. Противогепатитные вакцины. Вирус гепатита В – очищенный антиген

Код АТХ J07BC01

**Фармакологические свойства**

***Фармакокинетика***

Для вакцин не требуется проведение фармакокинетических исследований. ***Фармакодинамика***

Вакцина Рекомбивакс HB представляет собой неинфекционную субъединичную вирусную вакцину, содержащую поверхностный антиген (HBsAg или австралийский антиген) вируса гепатита В (ВГВ), выращенный в дрожжевых клетках. Часть гена ВГВ, кодирующая HBsAg, выращивается в дрожжевых грибах. Вакцина против гепатита В производится из культур рекомбинантного штамма дрожжевых грибов согласно методикам, разработанными исследовательской лабораторией компании Мерк.

Антиген выделяется и очищается от культур рекомбинантного штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae,* содержащих ген, кодирующий *adw*-подтип HBsAg. Белок HBsAg выделяется из дрожжевых клеток путем их разрушения и очистки с помощью серии физических и химических методов. Каждая доза вакцины содержит менее 1 % белковых фракций дрожжевых грибов. Очищенный белок обрабатывается фосфатным буфером с формальдегидом, а затем осаждается алюминием (калия алюминия сульфат) для формирования основного состава вакцины с адъювантом в виде аморфного алюминия гидроксифосфата сульфата.

Вакцина индуцирует образование специфических гуморальных антител против поверхностных антигенов ВГВ (анти-HBsAg). Титр антител против поверхностных антигенов ВГВ (анти-HBsAg) выше 10 МЕ/л, измеренный через 1-2 месяца после последней инъекции, обеспечивает защиту против гепатита В.

По данным исследований, после завершения 3-х этапной вакцинации, у 96 % провакцинированных новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых эффективный титр антител анти-HBsAg составил более 10 МЕ/л.

Согласно полученным данным, у новорожденных детей с использованием разных схем дозировок или совместного применения вакцин было установлено, что защитный уровень антител вырабатывается у 97.5% и 97.2% соответственно, а средний уровень специфических антител составляет 214 МЕ/л и 297 МЕ/л соответственно. Другие данные показали, что защитный уровень антител среди подростков и взрослых после вакцинации был достигнут у 95.6-97.5% привитых пациентов и уровень специфических антител составил 535 -793 МЕ/л.

Защитная эффективность у новорожденных, рожденных от HBsAg и HBeAg позитивных матерей, при назначении иммуноглобулина против гепатита В при рождении и последующей вакцинацией в 3 этапа, составила 95%.

Хотя длительность иммунологической памяти в ответ на вакцинацию не известна, наблюдение за 3 000 пациентами из групп высокого риска в течение 5-9 лет после вакцинации не выявили развития клинических случаев гепатита В. Выработка специфических антител (поверхностный антиген к ВГВ HBsAg) после введения бустерной дозы рекомбинантной вакцины подтверждает устойчивость иммунологической памяти. Необходимость ревакцинации не установлена.

Длительность защитного действия после получения вакцины в настоящее время неизвестна. Необходимость бустерной дозы Рекомбивакс HB пока не определена, кроме 12-месячной бустер-дозы, требуемой для сжатого графика 0, 1, 2.

*Снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы*

Гепатоцеллюлярная карцинома является серьезным осложнением вирусной инфекции гепатита В. Установлено, что связь между хронической инфекцией гепатита В и гепатоцеллюлярной карциномой, и в 80 % случаев гепатоцеллюлярная карцинома развивалась вследствие наличия ВГВ. Следовательно, вакцинация против ВГВ снижает риск развития первичного рака печени.

**Показания к применению**

- активная иммунизация против инфекции, вызванной всеми известными подтипами вируса гепатита В у лиц, подверженных риску заражения гепатитом В

Иммунизация вакциной против гепатита В может служить косвенной защитой от развития гепатита D, так как гепатит D предполагает наличие заболевания гепатитом В.

**Способ применения и дозы**

*Дозировка.* Курс вакцинации включает минимум 3 инъекции.

*Дети и подростки с периода новорожденности и до 15 лет*

Вакцина Рекомбивакс HB 5 мкг (1 доза 0.5 мл) предназначена для применения у детей и подростков с периода новорожденности до 15 лет. График вакцинации включает в себя инъекции вакцины Рекомбивакс HB 5 мкг (1 доза 0.5 мл) по схеме 0, 2, 4 и 12 месяцев для детей до 1 года и по схеме 0, 1, 6 месяцев – для детей старше 1 года.

- для новорожденных детей вакцинацию проводят по схеме 0, 2, 4 и 12 месяцев (в первые двенадцать часов после рождения, в 2 месяца жизни, в 4 месяца жизни и в 12 месяцев жизни)

- для детей до одного года, невакцинированных при рождении, вакцинацию проводят по схеме 0, 2, 6 месяца с интервалами между первой и второй прививками в 2 месяца, между второй и третьей в 4 месяца

- для детей старше одного года, невакцинированных при рождении, вакцинацию проводят по схеме 0, 1, 6 месяца с интервалами между первой и второй прививками в 1 месяц, между второй и третьей в 5 месяцев.

*Взрослые старше 15 лет*

Вакцинация лиц старше 15 лет проводится после предварительной маркерной диагностики на наличие ВГВ. Лица с положительным результатом исследования на ВГВ к вакцинации не допускаются. Рекомбивакс HB 10 мкг (1 доза 1.0 мл) предназначен для применения у пациентов старше 15 лет. График вакцинации включает в себя три инъекции (1 доза 1.0 мл) по схеме 0, 1, 6 месяцев с интервалом 1 месяц после первой вакцинации и 5 месяцев после второй вакцинации.

*Бустер-доза:*

*Иммунокомпетентные пациенты*

Необходимость бустер-дозы у здоровых лиц, получивших полный курс первичной вакцинации, не установлена. Тем не менее, следует принимать во внимание, что некоторые локальные графики вакцинации в настоящее время включают рекомендации по назначению дополнительных доз.

*Лица с ослабленным иммунитетом (например, пациенты на гемодиализе, пациенты, перенесшие трансплантацию, пациенты со СПИД)*

Для лиц с ослабленным иммунитетом назначение дополнительных доз вакцин, следует рассматривать в случае, если уровень антител против поверхностных антигенов ВГВ (анти-HBsAg) имеет титр меньше, чем 10 МЕ/л.

*Ревакцинация лиц с отсутствием*  иммунологического ответа

При ревакцинации лиц, не ответивших на первичную серию вакцинации, 15-25 % дают адекватный иммунологический ответ после одной дополнительной дозы, и 30-50 % после трех дополнительных доз. Тем не менее, по причине недостаточности данных по безопасности вакцины против гепатита В при назначении дополнительных доз, превышающих рекомендованные курсы, ревакцинация после завершения первичных серий обычно не рекомендуется. Ревакцинация рассматривается для лиц с высоким риском заболевания, при тщательном взвешивании преимуществ вакцинации по сравнению с потенциальным риском усугубления местных или системных нежелательных реакций.

*Специальные рекомендации по режиму дозирования:*

**Рекомендации по режиму дозирования для новорожденных, родившихся у матерей-носителей вируса гепатита В**

- При рождении, одна доза иммуноглобулина против гепатита В (в течение 24 часов).

- Первая доза вакцины должна быть введена в течение 7 дней после рождения, и может быть назначена одновременно с иммуноглобулином против гепатита В при рождении, но на разных участках введения инъекции.

- Последующие дозы вакцины должны быть поставлены согласно местному рекомендованному графику вакцинации.

**Рекомендации по режиму дозирования при известном или предполагаемом риске инфицирования гепатитом В (например, рана от инфицированной иглы)**

- Иммуноглобулин против гепатита В должен быть назначен в кратчайшие сроки после предполагаемого инфицирования (в течение 24 часов). - Первая доза вакцины должна быть назначена в течение 7 дней после предполагаемого инфицирования, и может вводиться одновременно с иммуноглобулином против гепатита В, но на разных участках инъекции.

- Также рекомендуется серологический анализ с назначением последующих доз вакцины при необходимости (например, в зависимости от серологического статуса пациента) для кратковременной и долгосрочной защиты.

- В случае с лицами, не получавшими вакцину, или не закончившими курс вакцинации, должны быть назначены дополнительные дозы согласно рекомендованному графику иммунизации. Предложенный ускоренный график включает 12-месячную бустер-дозу.

*Дети и подростки младше 16 лет:*

Вакцина Рекомбивакс HB в дозировке 10 мкг не показана для данной возрастной категории.

Детям от 0 до 15 лет необходимо назначать вакцину Рекомбивакс HB в дозировке 5 мкг

*Способ применения.* Всю дозу вакцины Рекомбивакс HB вводят внутримышечно, используя стерильный шприц и иглу.

**Не вводить внутривенно**!

Вакцина Рекомбивакс HB вводится путем внутримышечной инъекции в область дельтовидной мышцы плеча у взрослых. Детям и младенцам вакцину рекомендуется вводить в переднелатеральную часть бедра. При введении вакцины в ягодичную область отмечается низкий уровень сероконверсии, поэтому вакцину Рекомбивакс HB не рекомендуется вводить в ягодичную область.

В исключительных случаях вакцина может быть назначена подкожно у пациентов с тромбоцитопенией или со склонностью к кровотечениям, например, пациентам с гемофилией. Однако, при подкожном введении вакцин, адсорбированных на гидроксиде алюминия, отмечались местные реакции в месте введения инъекции, включая развитие подкожных узловых уплотнений. Поэтому вакцину Рекомбивакс HB следует вводить подкожно только пациентам со склонностью к кровотечениям.

Вакцина используется в том виде, в котором она предоставлена. Флакон с вакциной необходимо осторожно перемешать для получения белого непрозрачного раствора. Перед введением парентеральные препараты необходимо визуально проверять на наличие механических частиц и изменение цвета. Препарат непригоден к применению в случае наличия частиц или изменения цвета.

**Побочные действия**

*Побочные действия, которые встречались с частотой ˃1%*

* раздражение, лихорадка, диарея, утомление/слабость, снижение аппетита, ринит

*Побочные действия, которые встречались с частотой ≥1%*

* реакция в месте инъекции болезненность, боль, уплотнение, отечность, ощущение тепла, зуд, эритема, экхимозголовная боль, повышение температуры (˃37.7 °С), недомогание
* тошнота
* фарингит, инфекции верхних дыхательных путей

*Побочные действия, которые встречались с частотой < 1%*

* потливость, недомогание, ощущение повышения температуры, головокружение, озноб, приливы
* рвота, боли и спазмы в животе, диспепсия
* грипп, кашель
* вертиго/головокружение, парестезия
* зуд, сыпь (не специфическая), ангионевротический отек, крапивница
* артралгия, включая одиночные повреждения, миалгия, боль в спине, шее, плечах, затылочной области
* лимфаденопатия
* бессонница/ нарушения сна
* боль в ушах
* дизурия
* артериальная гипотензия

*Постмаркетинговые данные*

* реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и анафилактоидные реакции, бронхоспазм, крапивницу; гиперчувствительность немедленного типа, включая проявления сывороточной болезни; реакции замедленного типа, включая артралгию/артрит (как правило, преходящий), лихорадку; кожные проявления, включая крапивницу, мультиформную эритему, экхимоз, узловатую эритему; аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку (СКВ), волчаночноподобный синдром, васкулит, узелковый полиартериит
* повышение уровня печеночных ферментов, запор
* Синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз, обострение рассеянного склероза, миелит, включая поперечный миелит, судороги, фебрильные судороги, периферическая нейропатия, включая паралич Белла, радикулопатия, опоясывающий лишай, мигрень; мышечная слабость, гипестезия; энцефалит
* синдром Стивенса-Джонсона, алопеция, петехии, экзема
* артрит, боли в конечностях
* увеличение скорости оседания эритроцитов; тромбоцитопения

раздражительность, ажитация, сонливость

* неврит зрительного нерва; шум в ушах; конъюнктивит; нарушение остроты зрения; увеит
* обморок, тахикардия
* кератит

**Противопоказания**

* + гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам (например, к формальдегиду или тиоцианату калия)
  + острое инфекционное заболевание или обострение хронического заболевания средней или тяжелой степени тяжести, повышение температуры тела выше 37°С
  + наличие в анамнезе аллергических реакций на введение вакцин

**Лекарственные взаимодействия**

Рекомбивакс HB можно вводить:

* совместно с иммуноглобулином против гепатита В, в разные участки тела;
* для завершения курса первичной вакцинации, если ранее применялись другие вакцины против гепатита В;
* совместно с другими вакцинами, в разные участки тела и отдельными шприцами.

Совместное введение пневмококковой конъюгированной вакцины (ПРЕВЕНАР) с вакциной против вируса гепатита B, по схеме 0, 1 и 6, а также 0, 1, 2 и 12 месяцев не было достаточно исследовано.

**Особые указания**

*Как и при введении любой инъекционной вакцины, противошоковый набор для оказания неотложной помощи должен быть доступен в случае возникновения анафилактической реакции на введение вакцины.*

Данная вакцина содержит следовые концентрации формальдегида и тиоционата калия, которые используются в процессе производства, поэтому возможно развитие реакций гиперчувствительности.

Колпачок для иглы и поршень шприца изготовлен из сухого натурального каучука (продукта переработки латекса), который может вызывать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу.

Вакцинация новорожденных, родившихся в гестационном сроке менее 28 недель, особенно новорожденных с дыхательной недостаточностью в анамнезе, сопровождается повышенным риском развития апноэ и требует проведения контроля легочной функции в течение 48 - 72 часов. Однако преимущества вакцинации для данной группы пациентов достаточно высоки, поэтому вакцинацию не стоит отменять или откладывать.

Факторами, снижающими иммунный ответ на введение вакцины, являются: пожилой возраст, мужской пол, ожирение, курение, неправильный метод введения вакцины и наличие фоновых хронических заболеваний. Необходимо контролировать уровень специфических антител у пациентов, имеющих риск отсутствия иммунологического ответа после первичной вакцинации. Так же необходимо рассмотреть возможность введения дополнительных доз таким пациентам.

Если до вакцинации инфицирование ВГВ уже произошло и скрытая инфекция не диагностирована в связи с длительностью инкубационного периода, вакцина может не предотвратить заболевание гепатитом В. Вакцина не защищает от гепатита А, С, Е и прочих инфекций, поражающих печень.

*Беременность и период лактации*

Нет клинических данных по применению Рекомбивакса HB у беременных и кормящих женщин, а также не исследовано влияние на фертильность.

Вакцина применяется только в том случае, когда потенциальная польза для беременной женщины оправдывает потенциальный риск для плода. На данное время нет клинических данных по применению Рекомбивакса HB у кормящих матерей.

*Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились*.* Однако не ожидается развития какого-либо влияния вакцины на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

**Передозировка**

По данным отчетов о случайной передозировке, профиль побочных реакций сопоставим с таковым при применении вакцины в рекомендованных дозах.

**Форма выпуска и упаковка**

По 0.5 мл (1 доза) или 1.0 мл (1 доза) вакцины помещают во флакон объемом 3 мл из стекла типа I, закрытый пробкой из бутиловой или безлатексной резины и обкатанный колпачком алюминиевым, снабженный защитной крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 0С до 8 0С, в защищенном от света месте. Не замораживать. Рекомбивакс HB следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. Рекомбивакс HB может находиться вне холодильника (при температуре 8°C - 25 0С) не более 72 часов.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Мерк Шарп и Доум Корп, США

## **Упаковщик**

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

## **Владелец регистрационного удостоверения**

## Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Швейцария

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекартсвенных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ в Казахстане

г. Алматы, пр. Достык, 38, бизнес-центр «Кен Дала», 3 этаж

Тел. +7(727) 330-42-66, +7(727) 259-80-84

Факс +7(727) 259-80-90

эл. почта: dpoccis2@merck.com;