

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PreHevbri 10 microgramos suspensión inyectable
Vacuna antihepatitis B (recombinante, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (1 ml) contiene:

Antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (S [83 %], pre-S1 [11 %] y pre-S2 [6 %])^{1,2}
10 microgramos

¹ Adsorbidos en 500 microgramos de Al³⁺ como hidróxido de aluminio hidratado.

² Producidos en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable (inyectable)
Transparente e incolora con un depósito blanco fino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PreHevbri está indicado para la inmunización activa frente a la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B en adultos.

Se puede esperar que mediante la inmunización con PreHevbri también se prevenga la hepatitis D, dado que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se presenta en ausencia de infección por el virus de la hepatitis B.

PreHevbri debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pauta de vacunación

La pauta de vacunación consiste en 3 dosis (de 1 ml cada una) administradas según la siguiente pauta: primera dosis en una fecha elegida; segunda dosis 1 mes después de la primera dosis; tercera dosis 6 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas mayores de 65 años (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de PreHevbri en niños. Los datos disponibles son limitados.

Forma de administración

PreHevbri debe inyectarse por vía intramuscular (IM) en la región deltoidea.

No debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes de reacción alérgica grave, por ejemplo, anafilaxia, tras la administración de una dosis de cualquier vacuna frente a la hepatitis B.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Al igual que sucede con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer del tratamiento médico y supervisión apropiados para controlar una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

La vacunación debe posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o febrícula no debe retrasar la vacunación.

Se puede producir un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Puede ir acompañado por diversos signos neurológicos como trastornos visuales transitorios, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante adoptar precauciones para evitar lesiones.

La hepatitis B tiene un largo periodo de incubación. PreHevbri podría no prevenir la infección por el virus de la hepatitis B en personas con una infección por el virus de la hepatitis B no conocida en el momento de la administración de la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes, como la hepatitis A, la hepatitis C y la hepatitis E, ni por otros patógenos que se sabe que causan infecciones hepáticas.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución en sujetos que reciban tratamiento anticoagulante o en aquellos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación (como la hemofilia), ya que pueden producirse hemorragias o hematomas después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia

Las personas inmunodeficientes pueden presentar una respuesta inmunitaria reducida a PreHevbri. Los datos disponibles sobre personas inmunodeficientes son limitados. Debe prestarse atención a

garantizar que se mantiene un nivel protector de anticuerpos según lo definido en las recomendaciones y las orientaciones nacionales.

No debe excluirse de la vacunación frente a la hepatitis B a los pacientes con hepatopatías crónicas, con infección por el VIH o portadores de la hepatitis C.

La infección por el virus de la hepatitis B puede ser grave en estos pacientes, por lo que la vacuna puede estar indicada y debe ser el médico quien decida caso por caso sobre el uso de PreHevbri.

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) derivado de las vacunas frente a la hepatitis B se ha detectado de forma transitoria en muestras de sangre tras la vacunación. La detección de HBsAg en suero puede no tener valor diagnóstico en los 28 días siguientes a la administración de PreHevbri.

Insuficiencia renal

Los pacientes en situación de prehemodiálisis o en hemodiálisis tienen riesgo de exposición al virus de la hepatitis B y un mayor riesgo de contraer una infección crónica. Debe prestarse atención a garantizar que se alcanza y mantiene un nivel protector de anticuerpos según lo definido en las recomendaciones y las orientaciones nacionales.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente «exento de sodio».

Potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, esto es, esencialmente «exento de potasio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se dispone de datos sobre la administración conjunta de PreHevbri con otras vacunas. No se recomienda el uso concomitante de PreHevbri con otras vacunas.

Cuando sea necesaria la administración concomitante de PreHevbri y de inmunoglobulina, deben administrarse con diferentes jeringas en lugares de inyección distintos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la vacuna en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La vacunación durante el embarazo se debe realizar solo si la relación beneficio/riesgo a nivel individual es mayor que los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si PreHevbri se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en el recién nacido/niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o evitar la vacunación con PreHevbri tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la vacunación para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre fertilidad en humanos en relación con el uso de PreHevbri.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de PreHevbri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 (p. ej., fatiga, cefalea, mareo) pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad del ensayo clínico de PreHevbri se basa en dos ensayos clínicos controlados de fase 3 (Sci-B-Vac-001 y Sci-B-Vac-002) en los que 2920 adultos recibieron al menos una dosis de PreHevbri.

Se vigilaron las reacciones locales y sistémicas posteriores a la inyección mediante diarios del paciente durante un periodo de 7 días a partir del día de cada vacunación (acontecimientos adversos solicitados). Las reacciones locales solicitadas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (72,2 %), sensibilidad en el lugar de la inyección (71,2 %) y prurito/picor local (12,2 %). Las reacciones sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (41,7 %), fatiga (37,5 %) y cefalea (36,3 %).

Por lo general, la frecuencia y la intensidad de los acontecimientos adversos declarados solicitados disminuyeron o se mantuvieron similares con las vacunaciones sucesivas.

Tabla de reacciones adversas

La información que figura en la tabla siguiente se ha tomado de los datos de los dos estudios fundamentales e incluye tanto las reacciones adversas declaradas solicitadas como las notificadas espontáneamente.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica conforme a los siguientes grupos:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras: ($< 1/10\ 000$)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ , náuseas/vómitos ¹	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la inyección ¹ , sensibilidad en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹ , fatiga ¹ ,	Muy frecuente
	Inflamación en el lugar de la inyección ¹ , enrojecimiento en el lugar de la inyección ¹	Frecuente
	Hematomas en el lugar de la inyección	Frecuente
	Fiebre ¹	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹	Muy frecuente
	Mareos	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ¹	Muy frecuente
	Artralgia	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, prurito	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción, sofocos	Poco frecuente

¹ Reacciones adversas locales y sistémicas notificadas mediante los diarios del paciente. Los acontecimientos adversos recogidos en las fichas del diario incluyeron acontecimientos adversos locales (dolor, sensibilidad, eritema/enrojecimiento, prurito/picor y edema/hinchazón) y sistémicos (náuseas/vómitos, diarrea, cefalea, fiebre, fatiga y mialgia) solicitados.

Información adicional relativa a poblaciones especiales

Los datos sobre seguridad en adultos inmunodeprimidos, en adultos que hayan recibido previamente otra vacuna frente a la hepatitis B y en adultos con insuficiencia renal crónica, incluidos los que reciben hemodiálisis, son limitados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas frente a la hepatitis B, antígeno purificado, código ATC: J07BC01

Mecanismo de acción

PreHevri contiene la composición antigénica completa del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, incluido el antígeno de superficie pequeño (S), mediano (pre-S2) y grande (pre-S1) del virus de la hepatitis B en una estructura de partículas pseudovíricas, y confiere inmunidad frente a todos los subtipos conocidos de infección por el virus de la hepatitis B mediante la estimulación de una respuesta inmunitaria específica, determinada mediante la inducción de anticuerpos anti-HBs con un título ≥ 10 mUI/ml.

Inmunogenicidad clínica

La inmunogenicidad de PreHevbri se evaluó en comparación con una vacuna autorizada frente a la hepatitis B (Engerix-B) en dos ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, controlados y con doble enmascaramiento en adultos. PreHevbri y Engerix-B se administraron en una pauta de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses.

Estudio Sci-B-Vac-001 en adultos ≥ 18 años

La variable primaria de la inmunogenicidad del estudio fue la tasa de seroprotección (TSP), definida como el porcentaje de pacientes con unos títulos de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. Los dos análisis principales, evaluados jerárquicamente, fueron: (1) no-inferioridad de PreHevbri en comparación con Engerix-B el día 196, 4 semanas después de recibir la tercera dosis, en todos los adultos ≥ 18 años, y (2) superioridad de PreHevbri en comparación con Engerix-B en sujetos ≥ 45 años el día 196.

La no-inferioridad se cumplía si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % de la diferencia en la TSP (PreHevbri menos Engerix-B) era superior al -5 %. La superioridad se cumplía si el límite inferior del IC del 95 % de la diferencia en la TSP (PreHevbri menos Engerix-B) era superior al 0 %.

En el estudio se cumplieron los dos criterios de valoración principales. La TSP en sujetos ≥ 18 años en el grupo de PreHevbri fue no-inferior a la del grupo de Engerix-B el día 196 del estudio (91,4 % frente al 76,5 %) y la TSP en sujetos ≥ 45 años fue superior a la del grupo de Engerix-B el día 196 del estudio (89,4 % frente al 73,1 %). Se observó una TSP mayor y títulos más altos de anti-HBs (MGC, media geométrica de la concentración) para PreHevbri en comparación con Engerix-B a todos los tiempos (Tabla 2), alcanzándose los títulos máximos el día 196 (1424,52 mUI/ml frente a 235,43 mUI/ml) y títulos persistentes el día 336 (546,79 mUI/ml frente a 83,48 mUI/ml). Los resultados fueron coherentes en todos los subgrupos clave por edad, sexo, presencia de diabetes, IMC, consumo diario de alcohol y tabaquismo, siendo todos los límites inferiores de los IC del 95 % de la diferencia en la TSP superiores al margen preestablecido de no inferioridad y superioridad (Tabla 2).

Tabla 2: Tasa de seroprotección (TSP) y media geométrica de la concentración (MGC) de los títulos de anticuerpos anti-HBs alcanzados con PreHevbri y Engerix-B el día 196

Población del estudio y subgrupos	PreHevbri			Engerix-B			Diferencia en la TSP (PreHevbri – Engerix-B)
	N	TSP (IC del 95 %)	MGC (mUI/ml)	N	TSP (IC del 95 %)	MGC (mUI/ml)	Diferencia (IC del 95 %)
Adultos (≥18 años)	718	91,36 % (89,07, 93,32)	1424,52	723	76,49 % (73,22, 79,53)	235,43	14,88 % (11,18, 18,63)
18-44 años	125	99,20 % (95,62, 99,98)	4550,39	135	91,11 % (84,99, 95,32)	727,67	8,09 % (3,40, 14,22)
45-64 años	325	94,77 % (91,76, 96,92)	1558,30	322	80,12 % (75,34, 84,34)	274,80	14,65 % (9,75, 19,81)
≥65 años	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59, 70,40)	64,31	18,92 % (11,60, 26,14)
Diabetes (≥18 años)	54	83,33 % (70,71, 92,08)	448,89	60	58,33 % (44,88, 70,93)	73,68	25,00 % (8,37, 40,36)
IMC >30 kg/m ² (≥18 años)	269	89,22 % (84,89, 92,66)	1005,16	254	68,11 % (61,99, 73,80)	131,35	21,11 % (14,29, 27,97)

N = número de sujetos evaluados en la población de análisis por protocolo; TSP = tasa de seroprotección, definida por unos títulos de anticuerpos anti-HBs ≥10 mUI/ml en suero; MGC = media geométrica de la concentración (ajustada)

La inclusión de los sujetos en Sci-B-Vac-001 para recibir PreHevbri o Engerix-B se estratificó según tres grupos de edad: 18-44 años (n = 125 frente a n = 135 sujetos), 45-64 años (n = 325 frente a n = 322 y ≥65 años (n = 268 frente a n = 266). PreHevbri logró unas tasas de seroprotección más altas en cada uno de estos grupos el día 196, cuatro semanas después de la tercera dosis (grupo de 18-44 años: 99,2 % frente al 91,1 %; grupo de 45 a 64 años: 94,8 % frente al 80,1 %; grupo de ≥65 años: 83,6 % frente al 64,7 %).

Estudio Sci-B-Vac-002 en adultos de 18 a 45 años

El criterio de valoración principal del estudio fue comparar 3 lotes de PreHevbri y Engerix-B en cuanto a la respuesta inmunitaria evaluada midiendo la MGC de anticuerpos anti-HBs. Los datos de los tres lotes se combinaron (se agruparon) para demostrar que la TSP alcanzada el día 196 del estudio, cuatro semanas después de finalizar la pauta de 3 dosis de PreHevbri, no era inferior a la alcanzada con Engerix-B. La no- inferioridad de PreHevbri en comparación con Engerix-B se basó en la diferencia en la TSP y en el límite inferior del IC del 95 % bilateral, utilizando el margen preestablecido del -5 %.

La MGC de títulos de anticuerpos anti-HBs en los grupos de PreHevbri fue uniforme en los tres lotes y superior a la obtenida con Engerix-B en todos los puntos temporales, incluido el valor máximo alcanzado el día 196 del estudio (lote A: 5979,5 mUI/ml; lote B: 4855,3 mUI/ml; lote C: 5 553,2 ml/ml frente a 1 526,3 ml). La TSP en el grupo combinado de PreHevbri también fue mayor en cada punto temporal que en el grupo de Engerix-B y demostró la no- inferioridad el día 196 (99,3 frente a 94,8) después del ciclo de 3 dosis requerido (Tabla 3).

Tabla 3: Tasa de seroprotección (TSP) y media geométrica de la concentración (MGC) de los títulos de anticuerpos anti-HBs alcanzados con PreHevbri y Engerix-B en adultos de 18-45 años

Punto temporal	Grupo de PreHevbri			Engerix-B			Diferencia en la TSP (PreHevbri – Engerix-B)
	N	TSP (IC del 95 %)	MGC (mUI/ml)	N	TSP (IC del 95 %)	MGC (mUI/ml)	Diferencia (IC del 95 %)
Día 196	1753	99,26 % (98,74, 99,60)	5443,07	592	94,76 % (92,65, 96,41)	1526,26	4,49 (2,90, 6,63)
Día 336	1718	98,66 % (98,00, 99,15)	2093,80	580	92,41 % (89,95, 94,43)	473,02	6,25 (4,26, 8,74)

N = número de sujetos en el grupo 2 de análisis por protocolo (recibieron las 3 dosis en los meses 0, 1 y 6); TSP = tasa de seroprotección, definida como el porcentaje de sujetos con unos títulos de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en suero; el grupo de PreHevbri incluye los lotes A, B y C de PreHevbri

La seguridad y la inmunogenicidad de PreHevbri observadas en los dos estudios pivotaes, Sci-B-Vac 001 y Sci-B-Vac 002, respaldan lo observado en 11 estudios preexistentes en adultos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con PreHevbri en todos los grupos de la población pediátrica para la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B utilizado en PreHevbri.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas (incluida la tolerabilidad local) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Cloruro potásico
Fosfato de disodio dodecahidratado
Dihidrogenofosfato de potasio
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

Para el adsorbente, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de suspensión en un vial de vidrio para dosis única, provisto de un tapón de goma y sellado con un precinto de aluminio con la parte superior de plástico coloreado de tipo *flip-off*

Tamaño del envase: 10 viales

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna debe utilizarse en condiciones asépticas.

La suspensión debe agitarse bien antes de la administración.

La suspensión tiene un aspecto blanco ligeramente opaco cuando se mezcla. Tras la sedimentación, la solución es transparente e incolora, con un sedimento blanco.

Inspeccionar visualmente la suspensión antes de la administración. En caso de que se observen partículas extrañas o variaciones en el aspecto, desechar la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1641/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/mes/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

SciVac Ltd.
13 Gad Feinsein Road
POB 580, Rehovot, 7610303
Israel

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
County Dublin, D13 H525
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requisitos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Embalaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PreHevri 10 microgramos suspensión inyectable
Vacuna antihepatitis B (recombinante, adsorbida)
Para uso en adultos

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 10 µg de antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (S, pre-S1, pre-S2).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro de potasio, dihidrogenofosfato de sodio dodecahidratado, dihidrogenofosfato de potasio, gel de hidróxido de aluminio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable
10 viales de dosis única de 1 ml

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA (S) ADVERTENCIA (S) ESPECIAL (ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1641/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

PreHevbri 10 microgramos inyectable
Vacuna antihepatitis B (recombinante, adsorbida)

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IM

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

PreHevbri suspensión inyectable Vacuna antihepatitis B (recombinante, adsorbida)

▼ Esta vacuna está sujeta a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es PreHevbri y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir PreHevbri
3. Cómo se administra PreHevbri
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PreHevbri
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PreHevbri y para qué se utiliza

PreHevbri es una vacuna que previene la infección causada por el virus de la hepatitis B. Se utiliza en adultos para protegerlos de todos los tipos conocidos del virus de la hepatitis B.

PreHevbri también puede proteger frente a la hepatitis D dado que esta solo se produce en personas infectadas por el virus de la hepatitis B.

¿Qué es la hepatitis B?

- La hepatitis B es una enfermedad infecciosa del hígado, causada por un virus. La infección por el virus de la hepatitis B puede originar problemas hepáticos graves, como cirrosis (acumulación de tejido fibroso en el hígado) o cáncer de hígado.
- Algunas personas infectadas por el virus de la hepatitis B pueden convertirse en portadoras, lo que significa que a pesar de no sentirse enfermas siguen teniendo el virus en su cuerpo y siendo capaces de infectar a otras personas.
- La enfermedad se transmite mediante la entrada del virus de la hepatitis B en el cuerpo a través del contacto con los líquidos y secreciones corporales, como los presentes en la vagina, la sangre, el semen o la saliva. Una madre que sea portadora también puede transmitir el virus al bebé al nacer.
- Los síntomas principales de la enfermedad comprenden síntomas gripales débiles (como fiebre y dolor de cabeza), cansancio, orina turbia, heces blanquecinas y coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia). Sin embargo, algunas personas que padecen hepatitis B no parecen o no se sienten enfermas.

Cómo actúa PreHevbri

Cuando una persona recibe la vacuna PreHevbri, esta ayuda al sistema de defensa natural del organismo (sistema inmunitario) a generar una protección específica (anticuerpos) frente al virus de la hepatitis B.

- PreHevbri contiene una sustancia (denominada «adsorbente») que mejora la producción de anticuerpos por parte del organismo y hace que la protección dure más tiempo.
- Para proporcionar una protección completa frente a la hepatitis B se requiere una serie de tres inyecciones de PreHevbri.
- PreHevbri no se utiliza para el tratamiento de personas ya infectadas por el virus de la hepatitis B, incluida cualquier persona que haya sido infectada anteriormente y que sea portadora del virus.
- PreHevbri es una vacuna «triantigénica», que contiene pequeñas cantidades de los tres antígenos (pre-S1, pre-S2, S) presentes en el recubrimiento exterior del virus de la hepatitis B. Este recubrimiento exterior no es infeccioso y no puede causar la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de recibir PreHevbri

NO debe recibir PreHevbri:

- si es alérgico al principio activo o a alguno de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir dificultad para respirar, hinchazón, aturdimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida del conocimiento.
- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica súbita y potencialmente mortal a cualquier vacuna frente a la hepatitis B.

No debe recibir PreHevbri si se encuentra en cualquiera de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir PreHevbri.

Advertencias y precauciones

- Su médico, farmacéutico o enfermero se asegurarán de tener preparado el tratamiento médico adecuado en caso de que experimentara una reacción anafiláctica repentina y rara (una reacción alérgica muy grave con síntomas como dificultad para respirar, hinchazón, aturdimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida del conocimiento) después de recibir la vacuna. Esta reacción puede producirse cuando se inyecta cualquier vacuna, incluida PreHevbri. **Solicite atención médica urgente** si presenta alguno de estos síntomas después de recibir la inyección, ya que podrían corresponder a una reacción alérgica potencialmente mortal.
- Podría desmayarse después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja, por lo que debe informar al médico, farmacéutico o enfermero si esto le ha pasado con anterioridad.
- Si no se encuentra bien y tiene fiebre elevada, informe al médico, farmacéutico o enfermero, ya que es posible que se aplase la vacunación hasta que se sienta mejor. Una infección leve como, por ejemplo, un resfriado, no debería ser un problema, pero el médico, farmacéutico o enfermero decidirá si sigue considerando apropiado realizar la vacunación.
- Si tiene un recuento bajo de plaquetas o cualquier trastorno de la coagulación sanguínea, pueden producirse hemorragias o hematomas después de la inyección. Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de estos trastornos.
- PreHevbri podría no prevenir la infección por el virus de la hepatitis B si ya tuviera una infección por el virus de la hepatitis B no conocida en el momento de la administración de la vacuna.
- Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que PreHevbri no proteja a todas las personas vacunadas.
- PreHevbri no le protege contra otras infecciones del hígado como las hepatitis A, C y E.
- Si está en diálisis por un problema de riñón o si su sistema inmunitario se encuentra debilitado, es posible que el médico deba realizar un análisis de sangre para comprobar si el efecto de la vacunación ha sido suficiente para protegerle frente a la hepatitis B.

Si tiene alguna duda o pregunta sobre alguno de los aspectos anteriores, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir PreHevbri.

Niños y adolescentes

Dado que el uso de PreHevbri no se ha ensayado de manera exhaustiva en niños menores de 18 años, no debe administrarse la vacuna en este grupo de edad.

Otros medicamentos y PreHevbri

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas otras vacunas.

Además de PreHevbri, es posible que se le administre una inyección de inmunoglobulinas contra la hepatitis B. Esto le proporcionará una protección inmediata a corto plazo frente a la infección por hepatitis B. Si esto sucediera, su médico, farmacéutico o enfermero administrarán las dos inyecciones en diferentes partes del cuerpo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir esta vacuna.

Se desconoce si PreHevbri se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Hable con su médico o enfermero para determinar si los riesgos y beneficios de la lactancia son mayores que los beneficios de la vacunación y si debe interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que PreHevbri afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si se siente cansado, tiene dolor de cabeza o se siente mareado después de recibir la vacuna, no conduzca ni utilice máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

PreHevbri contiene sodio y potasio

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente «exenta de sodio».

Esta vacuna contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por dosis, esto es, esencialmente «Exenta de potasio».

3. Cómo se administra PreHevbri

El médico, farmacéutico o enfermero le administrará PreHevbri mediante una inyección. La vacuna se inyecta normalmente en un músculo del brazo.

Se le administrarán un total de tres inyecciones. Cada inyección se administrará en visitas separadas:

- 1.^a inyección: en la fecha acordada con su médico, farmacéutico o enfermero;
- 2.^a inyección: 1 mes después de la primera inyección;
- 3.^a inyección: 6 meses después de la primera inyección.

La dosis recomendada para cada inyección es de 10 microgramos (1 ml de suspensión inyectable).

Si olvidó una dosis programada de PreHevbri

Si olvida una dosis programada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero para concertar otra visita con el fin de recibir la dosis olvidada.

Asegúrese de recibir el ciclo completo de tres inyecciones o, de lo contrario, la protección no será completa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de esta vacuna, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- cansancio intenso;
- dolor o sensibilidad en el lugar de la inyección;
- picor en el lugar de la inyección;
- dolores musculares;
- dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- diarrea;
- náuseas o vómitos;
- dolor de estómago;
- enrojecimiento, hematomas o hinchazón en el lugar de la inyección;
- erupción cutánea;
- mareo;
- dolor en las articulaciones;
- fiebre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- hinchazón de los ganglios linfáticos;
- urticaria o picor de piel;
- rubor o sofocos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de esta vacuna.

5. Conservación de PreHevbri

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar los viales en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

Las vacunas no se deben tirar por los desagües. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PreHevbri

Una dosis (1 ml) contiene:

- Principios activos: 10 microgramos de antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (S [83 %], pre-S1 [11 %] y pre-S2 [6 %])^{1,2}

¹ Adsorbidos en 500 microgramos de Al³⁺ como hidróxido de aluminio hidratado.

² Producidos en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

- Los demás componentes son cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de disodio dodecahidratado, dihidrogenofosfato de potasio, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

PreHevbri es una suspensión transparente e incolora con un depósito blanco fino. Cuando se agita el vial, se forma una suspensión con un aspecto blanco ligeramente opaco.

PreHevbri se presenta en viales que contienen 1 ml. Cada vial es válido para un solo uso.

Se dispone de envases de 10 viales de dosis única.

Titular de la autorización de comercialización

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Ámsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
County Dublin, D13 H525
Irlanda

Pueden solicitar más información sobre esta vacuna dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de esta vacuna está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/del Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Conservación

- Los viales deben conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar en la caja original para protegerlos de la luz.
- No congelar.

Preparación

- La vacuna debe utilizarse en condiciones asépticas.
- La suspensión tiene un aspecto blanco ligeramente opaco cuando se mezcla. Tras la sedimentación, la solución es transparente e incolora, con un sedimento blanco.
- Inspeccionar visualmente la suspensión antes de la administración. En caso de que se observen partículas extrañas o variaciones del aspecto físico, desechar la vacuna.
- El vial debe agitarse bien antes de la administración.

Administración

- PreHevbri debe inyectarse por vía intramuscular en el músculo deltoides.
- PreHevbri no debe inyectarse en el músculo glúteo, ni por vía intradérmica o intravascular.
- Cada vial es válido para un solo uso.
- PreHevbri no debe mezclarse con otros medicamentos.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.