

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PreHevbri 10 microgrammes, suspension injectable
Vaccin contre l'hépatite B (recombinant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (1 mL) contient:

Antigènes de surface de l'hépatite B (S [83 %], pré-S1 [11 %] et pré-S2 [6 %])^{1,2} 10 microgrammes

¹ Adsorbé sur 500 microgrammes d'Al³⁺ sous forme d'hydroxyde d'aluminium, hydraté

² Production dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par technologie d'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable (injection)
Claire, incolore avec un fin dépôt blanc.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PreHevbri est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez l'adulte.

Il peut être attendu qu'une infection par l'hépatite D soit également prévenue via l'immunisation par PreHevbri, car l'hépatite D (causée par l'agent delta) ne survient pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B.

L'utilisation de PreHevbri doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Schéma de vaccination

Le schéma de vaccination comprend 3 doses (1 mL chacune) administrées selon le schéma suivant: première dose à une date déterminée; deuxième dose un mois après la première dose; troisième dose 6 mois après la première dose.

Dose de rappel

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de PreHevbri chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sont limitées.

Mode d'administration

PreHevbri doit être injecté par voie intramusculaire (IM) dans la région deltoïde.
N'injectez pas le vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réaction allergique grave, telle qu'une anaphylaxie, après une dose antérieure d'un vaccin contre l'hépatite B.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical approprié et une surveillance doivent être disponibles pour gérer d'éventuelles réactions anaphylactiques après l'administration du vaccin.

La vaccination doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère ou d'une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre de faible grade ne doit pas retarder la vaccination.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, ou même avant, toute vaccination comme réponse psychogène à l'injection par aiguille. Ce phénomène peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels que des troubles visuels transitoires, une paresthésie et des mouvements des membres tonico-cloniques pendant la récupération. Il est important que des procédures soient en place pour éviter les blessures.

L'hépatite B a une longue période d'incubation. PreHevbri peut ne pas prévenir l'infection par le virus de l'hépatite B chez les personnes qui présentent une infection par le virus de l'hépatite B non reconnue au moment de l'administration du vaccin.

Comme c'est le cas pour tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas obtenue chez tous les vaccinés.

Le vaccin ne prévient pas les infections causées par d'autres agents tels que l'hépatite A, l'hépatite C et l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus pour infecter le foie.

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin doit être administré avec prudence chez les sujets recevant un traitement anticoagulant ou ceux souffrant de thrombocytopénie ou de tout trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie) car des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir après une administration intramusculaire chez ces sujets.

Immunodéficience

Les personnes immunodéprimées peuvent présenter une réponse immunitaire diminuée à PreHevbri. Les données disponibles chez la population immunodéprimée sont limitées. Il convient de veiller à ce

qu'un niveau d'anticorps protecteurs soit maintenu conformément aux recommandations et directives nationales.

Les patients présentant une maladie hépatique chronique ou une infection par le VIH ou des porteurs de l'hépatite C ne doivent pas être exclus de la vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être conseillé, étant donné que l'infection par le virus de l'hépatite B peut être sévère chez ces patients: la vaccination par PreHevbri doit donc être envisagée au cas par cas par le médecin.

L'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) dérivé de vaccins contre l'hépatite B a été détecté de manière transitoire dans des échantillons de sang après la vaccination. La détection sérique d'HBsAg peut ne pas avoir de valeur diagnostique dans les 28 jours suivant l'administration de PreHevbri.

Insuffisance rénale

Les patients sous pré-hémodialyse et hémodialyse présentent un risque d'exposition au virus de l'hépatite B et présentent un risque plus élevé d'être infectés de manière chronique. Il convient de veiller à ce qu'un niveau d'anticorps protecteurs soit atteint et maintenu, tel que défini par les recommandations et lignes directrices nationales.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement «sans sodium».

Potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans potassium».

4.5 Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il n'existe pas de données sur la co-administration de PreHevbri avec d'autres vaccins. L'utilisation concomitante de PreHevbri avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.

Lorsqu'une administration concomitante de PreHevbri et d'immunoglobulines est nécessaire, elles doivent être administrées avec des seringues différentes à des sites d'injection distincts.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en matière de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3.).

La vaccination pendant la grossesse ne doit être effectuée que si le rapport bénéfice/risque au niveau individuel l'emporte sur les risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

Il est inconnu si PreHevbri est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de s'abstenir d'être vacciné avec PreHevbri en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du vaccin pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'homme issues de l'utilisation de PreHevbri.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en matière de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3.).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PreHevbri a très peu d'effet, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 (par exemple, fatigue, maux de tête, vertiges) peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'essai clinique de PreHevbri est basé sur deux essais cliniques contrôlés de phase 3 (Sci-B-Vac-001 et Sci-B-Vac-002) dans lesquels 2 920 adultes ont reçu au moins une dose de PreHevbri.

Les réactions locales et systémiques après l'injection ont été surveillées à l'aide des carnets patients pendant une période de 7 jours à compter du jour de chaque vaccination (effets indésirables sollicités). Les réactions locales sollicitées les plus courantes étaient les douleurs au site d'injection (72,2 %), la sensibilité (71,2 %) et le prurit/démangeaisons locales (12,2 %). Les réactions systémiques sollicitées les plus courantes étaient la myalgie (41,7 %), la fatigue (37,5 %) et les maux de tête (36,3 %).

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sollicités ont généralement diminué ou sont restées similaires avec les vaccinations successives.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les informations contenues dans le tableau ci-dessous proviennent de données issues des deux études pivots et comprennent à la fois les effets indésirables sollicités et ceux notifiés spontanément.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Très fréquents: ($\geq 1/10$)

Communs: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents: ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rares: ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rares: ($< 1/10\ 000$)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu fréquents
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , nausées/vomissements ¹	Fréquents
	Douleurs abdominales	Fréquents
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ¹ , sensibilité au site d'injection ¹ , prurit au site d'injection ¹ , fatigue ¹ ,	Très fréquents
	Gonflement au site d'injection ¹ , rougeur au site d'injection ¹	Fréquents
	Hématome au site d'injection	Fréquents
	Fièvre ¹	Fréquents
Affections du système nerveux	Maux de tête ¹	Très fréquents
	Étourdissements	Fréquents
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie ¹	Très fréquents
	Arthralgie	Fréquents
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticatoire, prurit	Peu fréquents
	Éruption cutanée	Fréquents
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Peu fréquents

¹ Effets indésirables locaux et systémiques recueillis à l'aide des carnets patients. Les effets indésirables observés sur les carnets patients comprenaient des effets indésirables locaux (douleur, sensibilité, érythème/rougeur, prurit/démangeaisons et œdème/gonflement) et systémiques (nausées/vomissements, diarrhée, maux de tête, fièvre, fatigue et myalgie).

Informations complémentaires dans les populations spéciales

Les données de sécurité sont limitées chez les adultes immunodéprimés, chez les adultes précédemment vaccinés contre l'hépatite B et chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique, y compris chez les patients hémodialysés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Vaccins contre l'hépatite B antigène purifié, code ATC J07BC01

Mécanisme d'action

PreHevbri contient la composition antigénique complète de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, incluant les petits (S), moyens (pré-S2) et grands (pré-S1) antigènes de surface de l'hépatite B dans une structure particulière semblable au virus et confère une immunité contre tous les sous-types connus d'infection par le virus de l'hépatite B par la stimulation d'une réponse immunitaire spécifique, mesurée par l'induction d'anticorps anti-HBs à un niveau ≥ 10 mUI/ml.

Immunogénicité clinique

L'immunogénicité de PreHevbri a été évaluée en comparaison avec un vaccin autorisé contre l'hépatite B (Engerix-B) dans deux essais cliniques de phase 3 multicentriques, randomisés, contrôlés par un

traitement actif et en double aveugle, menés chez des adultes. PreHevbri et Engerix-B ont été administrés en 3 doses à 0, 1 et 6 mois

Étude Sci-B-Vac-001 chez des adultes âgés de 18 ans ou plus

Le principal critère d'évaluation de l'immunogénicité de l'étude était le taux de séroprotection (SPR), défini comme le pourcentage de sujets présentant des taux d'anti-HBs supérieurs ou égaux à 10 mUI/ml. Les deux analyses co-primaires, testées hiérarchiquement, étaient: (1) non-infériorité de PreHevbri par rapport à Engerix B au jour 196, 4 semaines après avoir reçu la troisième dose chez tous les adultes âgés de 18 ans ou plus et (2) supériorité de PreHevbri par rapport à Engerix-B chez les sujets âgés de 45 ans ou plus au jour 196.

La non-infériorité était respectée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre les taux de SPR (PreHevbri moins Engerix B) était supérieure à -5 %. La supériorité était atteinte si la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence en matière de SPR (PreHevbri moins Engerix B) était supérieure à 0 %.

L'étude a répondu aux deux critères d'évaluation principaux. Le SPR chez les sujets âgés de 18 ans ou plus dans le groupe PreHevbri était non-inférieur au groupe Engerix B au jour de l'étude 196 (91,4 % contre 76,5 %) et le SPR chez les sujets âgés de 45 ans ou plus était supérieur au groupe Engerix B au jour de l'étude 196 (89,4 % contre 73,1 %). Un SPR et des titres d'anticorps anti-HBs plus élevés (GMC, concentration moyenne géométrique) ont été observés pour PreHevbri par rapport à Engerix-B à tous les moments de l'étude (tableau 2), avec des titres maximaux au jour 196 (1424,52 mUI/mL contre 235,43 mUI/mL) et des titres persistants au jour 336 (546,79 mUI/mL contre 83,48 mUI/mL). Les résultats étaient cohérents entre les différents sous-groupes clés en fonction de l'âge, du sexe, du statut de diabète, de l'IMC, de la consommation quotidienne d'alcool et du statut fumeur, toutes les limites inférieures des IC à 95 % de la différence de SPR étant supérieures à la marge prédéfinie de non-infériorité et de supériorité (Tableau 2).

Tableau 2: Taux de séroprotection (SPR) et concentration moyenne géométrique (GMC) des titres d'anticorps anti-HBs de PreHevbri et d'Engerix B au jour 196

Population de l'étude et sous-groupes	PreHevbri			Engerix B			Différence en matière de SPR (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (IC À 95 %)	GMC (mUI/ml)	N	SPR (IC À 95 %)	GMC (mUI/ml)	Différence (IC à 95 %)
Adultes (18 ans et plus)	718	91,36 % (89,07, 93,32)	1 424,52	723	76,49 % (73,22, 79,53)	235,43	14,88 % (11,18, 18,63)
18-44 ans	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 ans	325	94,77 % (91,76, 96,92)	1 558,30	322	80,12 % (75,34, 84,34)	274,80	14,65 % (9,75, 19,81)
65 ans et plus	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59, 70,40)	64,31	18,92 % (11,60, 26,14)
Diabète (18 ans et plus)	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 ans et plus)	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 = nombre de sujets évalués dans l'ensemble per protocole; SPR = taux de séroprotection défini comme des titres d'anticorps anti-HBs \geq 10 mUI/ml dans le sérum; GMC = concentration moyenne géométrique (ajustée)

La participation des sujets dans l'étude Sci-B-Vac-001 pour recevoir soit PreHevbri soit Engerix B a été stratifiée par trois groupes d'âge: 18-44 ans (n=125 contre n=135 sujets), 45-64 ans (n=325 contre n=322, et 65 ans et plus (n=268 contre n=266). PreHevbri a atteint des taux de séroprotection plus élevés dans chacun de ces groupes au jour 196, quatre semaines après la troisième dose (18-44 ans): 99,2 % contre 91,1 %; 45-64 ans: 94,8 % contre 80,1 %; 65 ans ou plus: 83,6 % contre 64,7 %).

Étude Sci-B-Vac-002 chez des adultes âgés de 18 à 45 ans

Le principal critère d'évaluation de l'étude était de comparer 3 lots de PreHevbri et d'Engerix-B en termes de réponse immunitaire, évaluée par la mesure de la GMC des anti-HBs. Les données des trois lots ont été combinées (regroupées) pour démontrer que le SPR au jour de l'étude 196, 4 semaines après la fin du schéma à 3 doses de PreHevbri n'était pas inférieure à Engerix-B. La non-infériorité de PreHevbri par rapport à Engerix B était basée sur la différence entre le SPR et la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 %, en utilisant la marge prédéfinie de -5 %.

La GMC des titres d'anticorps anti-HBs dans les groupes PreHevbri était cohérente dans l'ensemble des trois lots et supérieure à celle d'Engerix B à tous les moments, y compris au pic au jour de l'étude 196 (lot A: 5 979,5 mUI/mL; lot B: 4855,3 mUI/mL; lot C: 5 553,2 mUI/ml contre 1 526,3 mUI/ml). Le SPR dans le groupe combiné PreHevbri était également supérieur à celui d'Engerix B à tout moment et ne présentait une infériorité au jour 196 (99,3 contre 94,8) après le cycle requis de 3 doses (tableau 3).

Tableau 3: Taux de séroprotection (SPR) et concentration moyenne géométrique (GMC) des titres d'anticorps anti-HBs de PreHevbri et d'Engerix B chez l'adulte âgé de 18 à 45 ans

Point temporel	PreHevbri combiné			Engerix B			Différence en matière de SPR (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (IC à 95 %)	GMC (mUI/ml)	N	SPR (IC à 95 %)	GMC (mUI/ml)	Différence (IC à 95 %)
Jour 196	1 753	99,26 % (98,74, 99,60)	5 443,07	592	94,76 % (92,65, 96,41)	1526,26	4,49 (2,90, 6,63)
Jour 336	1 718	98,66 % (98,00, 99,15)	2 093,80	580	92,41 % (89,95, 94,43)	473,02	6,25 (4,26, 8,74)

N = nombre de sujets dans l'ensemble per protocole 2 (ayant reçu les 3 doses aux mois 0, 1 et 6); SPR = taux de séroprotection défini comme le % de sujets ayant des titres d'anticorps anti-HBs \geq 10 mUI/mL dans le sérum; PreHevbri combiné comprend les lots de PreHevbri A, B et C

La sécurité d'emploi et l'immunogénicité de PreHevbri observées dans les deux études pivots, Sci-B-Vac 001 et Sci-B-Vac 002, sont représentatives des résultats de 11 études menées chez des adultes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec PreHevbri dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'antigène de surface de l'hépatite B utilisé dans PreHevbri n'ont pas été évaluées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données d'études non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme si l'on se fonde sur des études conventionnelles de toxicologie à dose unique et à doses répétées (y compris de tolérance locale) et de toxicité sur la reproduction et le développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Phosphate disodique dodécahydraté
Dihydrogène-phosphate de potassium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension de 1 ml dans un flacon en verre unidose muni d'un bouchon en caoutchouc et scellé par un opercule en aluminium avec un couvercle flip-off de couleur en plastique.

Présentation: 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être utilisé dans des conditions aseptiques.

La suspension doit être bien agitée avant l'administration.

La suspension est légèrement blanchâtre et trouble lorsqu'elle est mélangée. Après décantation, la solution est claire et incolore avec un dépôt blanc.

La suspension doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration. En cas d'observation de particules étrangères et/ou de variation de l'apparence, éliminer le vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, n° 714
1062EA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1641/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Comté de Dublin, D13 H525
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PreHevri 10 microgrammes, suspension injectable
Vaccin contre l'hépatite B (recombinant, adsorbé)
Réservé à l'adulte

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 10 microgrammes d'antigènes de surface de l'hépatite B (S, pre-S1, pre-S2).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: chlorure de sodium, chlorure de potassium, dihydrogénophosphate de sodium dodécahydraté, dihydrogénophosphate de potassium, gel hydroxyde d'aluminium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable
10 flacons unidoses de 1 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Lire la notice avant utilisation.
Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, n° 714
1062EA Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1641/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Injection de PreHevabri à 10 microgrammes
Vaccin contre l'hépatite B (recombinant, adsorbé)

2. MODE D'ADMINISTRATION

IM

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

PreHevbri, suspension injectable

Vaccin contre l'hépatite B (recombinant, adsorbé)

▼ Ce vaccin fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que PreHevbri et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir PreHevbri
3. Comment PreHevbri est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver PreHevbri
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PreHevbri et dans quel cas est-il utilisé

PreHevbri est un vaccin qui prévient l'infection causée par le virus de l'hépatite B. Il est utilisé chez l'adulte pour le protéger de tous les types connus de virus de l'hépatite B.

PreHevbri peut également protéger contre l'hépatite D, qui ne peut survenir que chez les personnes infectées par l'hépatite B.

Qu'est-ce que l'hépatite B

- L'hépatite B est une maladie infectieuse du foie causée par un virus. L'infection par le virus de l'hépatite B peut provoquer des problèmes hépatiques graves tels qu'une «cirrhose» (lésions dans le foie) ou un cancer du foie.
- Certaines personnes infectées par le virus de l'hépatite B deviennent porteuses du virus, ce qui signifie qu'elles ne ressentent aucun symptôme, mais conservent le virus dans leur organisme et peuvent encore infecter d'autres personnes.
- La maladie se propage lorsque le virus de l'hépatite B pénètre dans l'organisme par contact avec les liquides corporels d'une personne infectée, par exemple dans le vagin, le sang, le sperme ou la salive. Une mère infectée par le virus peut également transmettre le virus à son bébé.
- Les principaux signes de cette maladie sont des signes légers de grippe (tels que maux de tête et fièvre), sensation de fatigue très intense, urine foncée, selles pâles, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse). Cependant, certaines personnes atteintes d'hépatite B n'ont aucun signe de maladie et ne se sentent pas malades.

Comment PreHevbri agit-il?

Lorsque le vaccin PreHevbri est administré à une personne, il aide le système de défense naturel de l'organisme (système immunitaire) à produire une protection spécifique (anticorps) contre le virus de l'hépatite B.

- PreHevbri contient une substance (appelée «adsorbant») qui améliore la production d'anticorps par le corps et prolonge la protection.
- Un cycle de trois injections de PreHevbri est nécessaire pour assurer une protection complète contre l'hépatite B.
- PreHevbri n'est pas utilisé pour traiter une personne déjà infectée par le virus de l'hépatite B, y compris toute personne précédemment infectée et qui est désormais un vecteur du virus.
- PreHevbri est un vaccin «à 3 antigènes», qui contient de petites quantités des trois antigènes (pré-S1, pré-S2, S) de l'«enveloppe extérieure» du virus de l'hépatite B. Cette «enveloppe extérieure» n'est pas infectieuse et ne peut pas vous rendre malade.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir PreHevbri

Vous ne devez PAS recevoir PreHevbri:

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes d'une réaction allergique peuvent inclure des difficultés respiratoires, des gonflements, des étourdissements, des battements cardiaques rapides, de la transpiration et une perte de conscience.
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine et engageant votre pronostic vital à un vaccin contre l'hépatite B.

Vous ne devez pas recevoir PreHevbri si l'une des situations ci-dessus s'applique à votre cas. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir PreHevbri.

Avertissements et précautions

- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère s'assureront de la disponibilité immédiate d'un traitement médical approprié au cas où vous auriez une réaction anaphylactique soudaine et rare (une réaction allergique très grave accompagnée de symptômes tels que des difficultés respiratoires, un gonflement, un étourdissement, un rythme cardiaque rapide, une transpiration et une perte de conscience) après l'administration du vaccin. Cette réaction peut se produire lorsqu'un vaccin est administré, y compris PreHevbri. **Consultez en urgence un médecin** si vous développez l'un de ces symptômes après avoir reçu l'injection, car il pourrait s'agir d'une réaction allergique engageant le pronostic vital.
- Des évanouissements peuvent survenir après, ou même avant, toute injection avec une aiguille. Par conséquent, informez-en le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si vous vous êtes évanoui(e) lors d'une précédente injection.
- Si vous êtes malade avec une fièvre élevée, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car ils peuvent retarder la vaccination jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection mineure, telle qu'un rhume, ne devrait pas être problématique. Cependant, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère décidera si vous pouvez toutefois être vacciné(e).
- Si vous avez un faible taux de plaquettes sanguines ou un trouble de la coagulation, des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir après l'injection. Si vous souffrez de l'une de ces affections, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- PreHevbri peut ne pas prévenir l'infection par le virus de l'hépatite B si vous êtes déjà atteint(e) d'une infection par le virus de l'hépatite B non reconnue au moment de l'administration du vaccin.
- Comme pour tout vaccin, PreHevbri peut ne pas protéger toutes les personnes qui sont vaccinées.
- PreHevbri ne vous protège pas contre d'autres infections du foie telles que les hépatites A, C et E.
- Si vous êtes sous dialyse pour soigner un problème rénal ou si votre système immunitaire est affaibli, votre médecin pourra vous faire une prise de sang pour vérifier que la vaccination a bien fonctionné et vous protège contre l'hépatite B.

Si vous avez des inquiétudes ou si vous n'êtes pas sûr(e) de ce qui précède, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir PreHevbri.

Enfants et adolescents

PreHevbri n'a pas été entièrement testé chez les enfants de moins de 18 ans, il ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et PreHevbri

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris tout autre vaccin.

En plus de PreHevbri, vous pouvez recevoir une injection d'«immuno-globulines» anti-HBs. Cela vous fournira une protection immédiate à court terme contre l'infection par le virus de l'hépatite B. Si cela se produit, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère veilleront à ce que les deux injections soient administrées dans des parties différentes du corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

Il est inconnu si PreHevbri est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère pour savoir si les risques et les bénéfices de l'allaitement sont supérieurs à ceux de la vaccination et si vous devez arrêter l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que PreHevbri ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e), si vous avez des maux de tête ou des vertiges après avoir pris le vaccin, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez à nouveau bien.

PreHevbri contient du sodium et du potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol de potassium (39 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans potassium».

3. Comment PreHevbri est-il administré

PreHevbri vous sera administré par injection par un médecin, un pharmacien ou une infirmière. Le vaccin sera généralement injecté dans un muscle de la partie supérieure du bras.

Vous recevrez un total de trois injections. Chaque injection sera réalisée lors de visites distinctes:

- 1^{re} injection: à une date convenue avec votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère;
- 2^e injection: 1 mois après la première injection;
- 3^e injection: 6 mois après la première injection.

La dose recommandée pour chaque injection est de 10 microgrammes (1 ml de suspension injectable).

Si vous oubliez une dose programmée de PreHevbri

Si vous oubliez une dose programmée, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pour organiser une autre visite afin de recevoir la dose oubliée.

Assurez-vous de recevoir la totalité du cycle de trois injections, sinon vous pouvez ne pas bénéficier d'une protection complète.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- sensation de forte fatigue;
- douleur ou sensibilité au site d'injection;
- démangeaisons au site d'injection;
- douleurs musculaires;
- maux de tête.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10):

- diarrhée;
- sensation de malaise ou malaise;
- douleur à l'estomac;
- rougeur, hématome ou gonflement au site d'injection;
- éruption cutanée;
- vertiges;
- douleurs articulaires;
- fièvre.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- gonflement des ganglions lymphatiques;
- urticaire ou démangeaisons de la peau;
- bouffées vasomotrices ou bouffées de chaleur.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PreHevbri

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les flacons au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne jeter aucun vaccin au tout-à-l'égout. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PreHevbri

Une dose (1 ml) contient:

- Substances actives: 10 microgrammes d'antigènes de surface de l'hépatite B (S [83 %], pré-S1 [11 %] et pré-S2 [6 %])^{1,2}

¹ Adsorbé sur 500 microgrammes d'Al³⁺ sous forme d'hydroxyde d'aluminium, hydraté

² Production dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par technologie d'ADN recombinant

- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le phosphate disodique dodécahydraté, le dihydrogénophosphate de potassium, l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), l'acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente PreHevbri et contenu de l'emballage extérieur

PreHevbri est une suspension claire et incolore avec un fin dépôt blanc. Lorsque le flacon est agité, la suspension forme une suspension opaque légèrement blanche.

PreHevbri est fourni en flacons contenant 1 ml. Chaque flacon est à usage unique seulement.

Des boîtes de 10 flacons unidoses sont disponibles.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

VBI Vaccines B.V.
Delflandlaan 1
Queen's Tower, n° 714
1062EA Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Comté de Dublin, D13 H525
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce vaccin, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>, et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'État Membre (lien)}.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Stockage

- Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Préparation

- Le vaccin doit être utilisé dans des conditions aseptiques.
- La suspension est opaque et légèrement blanche lorsqu'elle est mélangée. Après décantation, la solution est limpide et incolore avec un dépôt blanc.
- La suspension doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration. En cas d'observation de particules étrangères et/ou de variation de l'aspect physique, éliminer le vaccin.
- Bien agiter le flacon avant l'administration.

Administration

- PreHevbri doit être injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.
- N'effectuez aucune injection de PreHevbri dans le muscle glutéal, ni par voie intradermique ou intravasculaire.
- Chaque flacon est à usage unique seulement.
- PreHevbri ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.