

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PreHevbri 10 microgrammi sospensione iniettabile  
Vaccino contro l'epatite B (ricombinante, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (1 mL) contiene:

antigeni di superficie dell'epatite B (S [83%], pre-S1 [11%] e pre-S2 [6%])<sup>1,2</sup> 10 microgrammi

<sup>1</sup> Adsorbito su 500 microgrammi di Al<sup>3+</sup> come idrossido di alluminio, idrato

<sup>2</sup> Prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile (iniezione)  
Limpida, incolore con un deposito bianco fine.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PreHevbri è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione causata da tutti i sottotipi conosciuti del virus dell'epatite B negli adulti.

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

PreHevbri deve essere utilizzato in conformità con le raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Programma di vaccinazione*

Il programma di vaccinazione consiste in 3 dosi (1 mL ciascuna) somministrate secondo il seguente programma: prima dose a una data stabilita; seconda dose 1 mese dopo la prima dose; terza dose 6 mesi dopo la prima dose.

##### *Richiamo*

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo. Non ci sono dati disponibili.

##### *Popolazione anziana*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nelle persone anziane di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di PreHevbri nei bambini non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati.

### Modo di somministrazione

PreHevbri deve essere iniettato per via intramuscolare (i.m.) nel muscolo deltoide.

Non iniettare per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Anamnesi di reazione allergica severa, come l'anafilassi, dopo una precedente dose di qualsiasi vaccino anti-epatite B.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere disponibili terapia e supervisione mediche appropriate per gestire le possibili reazioni anafilattiche dopo la somministrazione del vaccino.

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili severe in fase acuta o infezioni acute. La presenza di un'infezione minore e/o di febbre di basso grado non deve ritardare la vaccinazione.

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

L'epatite B ha un lungo periodo di incubazione. PreHevbrio potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B nei soggetti che presentano un'infezione da epatite B non riconosciuta al momento della somministrazione del vaccino.

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

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti quali epatite A, epatite C ed epatite E o altri patogeni noti per infettare il fegato.

#### Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come nel caso di altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti in terapia anticoagulante o nei soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o lividura a seguito di somministrazione intramuscolare.

#### Immunodeficienza

Le persone immunocompromesse possono avere una risposta immunitaria ridotta a PreHevbri. I dati disponibili nella popolazione immunocompromessa sono limitati. Occorre prestare attenzione affinché

sia mantenuto il livello anticorpale protettivo definito dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali.

Ai pazienti con malattia epatica cronica o con infezione da HIV o portatori dell'epatite C non deve essere preclusa la vaccinazione contro l'epatite B. Il vaccino potrebbe essere consigliato in quanto l'infezione da epatite B può essere severa in questi pazienti: la vaccinazione con PreHevbri deve quindi essere considerata caso per caso dal medico.

L'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) derivato dai vaccini contro l'epatite B è stato rilevato transitoriamente nei campioni di sangue dopo la vaccinazione. Il rilevamento dell'HBsAg sierico potrebbe non avere un valore diagnostico entro 28 giorni dalla somministrazione di PreHevbri.

#### Compromissione renale

I pazienti in pre-emodialisi e in emodialisi sono a rischio di esposizione al virus dell'epatite B e presentano un rischio più elevato di contrarre un'infezione cronica. Occorre prestare attenzione per garantire il raggiungimento e il mantenimento di un livello anticorpale protettivo, come definito dalle raccomandazioni e dalle linee guida nazionali.

#### Eccipienti con effetti noti

##### *Sodio*

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

##### *Potassio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza potassio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione di PreHevbri con altri vaccini. L'uso concomitante di PreHevbri con altri vaccini non è raccomandato.

Quando è necessaria la somministrazione concomitante di PreHevbri e di immunoglobuline, queste devono essere somministrate con siringhe diverse in sedi di iniezione separate.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso del vaccino in donne in gravidanza non esistono.

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

La vaccinazione in gravidanza deve essere eseguita solo se il rapporto rischi/benefici a livello individuale supera i possibili rischi per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se PreHevbri sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla vaccinazione con PreHevbri tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della vaccinazione per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani in seguito all'uso di PreHevbri.

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

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

PreHevbri non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 (ad es. stanchezza, cefalea, capogiro) possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza della sperimentazione clinica di PreHevbri si basa su due sperimentazioni cliniche controllate di fase 3 (Sci-B-Vac-001 e Sci-B-Vac-002) in cui 2 920 adulti hanno ricevuto almeno una dose di PreHevbri.

Le reazioni post-iniezione locali e sistemiche sono state monitorate utilizzando schede diario per un periodo di 7 giorni a partire dal giorno di ciascuna vaccinazione (eventi avversi sollecitati).

Le reazioni locali sollecitate più comuni sono state dolore in sede di iniezione (72,2%), dolorabilità (71,2%) e sensazione di prurito locale (12,2%). Le reazioni sistemiche sollecitate più comuni sono state mialgia (41,7%), stanchezza (37,5%) e cefalea (36,3%).

La frequenza e la severità degli eventi avversi sollecitati sono generalmente diminuite o sono rimaste simili con le vaccinazioni successive.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le informazioni riportate nella tabella sottostante sono tratte dai dati dei due studi cardine e comprendono le reazioni avverse segnalate sia su richiesta sia spontaneamente.

La frequenza delle reazioni avverse è così definita:

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

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

Non comune: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro: ( $< 1/10.000$ )

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

**Tabella 1. Reazioni avverse per classificazione per sistemi e organi e frequenza**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea <sup>1</sup> , nausea/vomito <sup>1</sup>	Comune
	Dolore addominale	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione <sup>1</sup> , dolorabilità in sede di iniezione <sup>1</sup> , prurito in sede di iniezione <sup>1</sup> , stanchezza <sup>1</sup>	Molto comune

	Tumefazione in sede di iniezione <sup>1</sup> , arrossamento in sede di iniezione <sup>1</sup>	Comune
	Lividura in sede di iniezione	Comune
	Febbre <sup>1</sup>	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea <sup>1</sup>	Molto comune
	Capogiro	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia <sup>1</sup>	Molto comune
	Artralgia	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune
Patologie vascolari	Rossore, vampata di calore	Non comune

<sup>1</sup> Reazioni avverse locali e sistemiche raccolte mediante schede diario. Gli eventi avversi raccolti sulle schede diario comprendevano eventi avversi sollecitati locali (dolore, dolorabilità, eritema/arrossamento, prurito ed edema/tumefazione) e sistemici (nausea/vomito, diarrea, cefalea, febbre, stanchezza e mialgia).

#### Ulteriori informazioni in popolazioni particolari

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini contro l'epatite B, antigene purificato, codice ATC: J07BC01

#### Meccanismo d'azione

PreHevbri contiene la composizione antigenica completa dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B, compresi gli antigeni di superficie dell'epatite B piccoli (S), medi (pre-S2) e grandi (pre-S1) in una struttura di particelle virus-simili e conferisce immunità contro tutti i sottotipi noti di infezione da virus dell'epatite B attraverso la stimolazione di una risposta immunitaria specifica, misurata mediante l'induzione di anticorpi anti-HBs a un livello  $\geq 10$  mUI/mL.

#### Immunogenicità clinica

L'immunogenicità di PreHevbri è stata valutata rispetto a un vaccino autorizzato per l'epatite B (Engerix-B) in due sperimentazioni cliniche di fase 3 randomizzate, con controllo attivo, in doppio cieco, multicentriche condotte negli adulti. PreHevbri e Engerix-B sono stati somministrati come regime a 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi.

#### Studio Sci-B-Vac-001 negli adulti di età $\geq 18$ anni

L'endpoint primario di immunogenicità dello studio era il tasso di sieroprotezione (SPR), definito come la percentuale di soggetti con livelli di anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL. Le due analisi co-primarie, testate gerarchicamente, erano: (1) la non inferiorità di PreHevbri rispetto a Engerix B al giorno 196, 4

settimane dopo la somministrazione della terza dose in tutti gli adulti di età  $\geq 18$  anni e (2) la superiorità di PreHevbri rispetto a Engerix-B in soggetti di età  $\geq 45$  anni al giorno 196.

La non inferiorità era soddisfatta se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% della differenza nell'SPR (PreHevbri meno Engerix B) era superiore a -5%. La superiorità era raggiunta se il limite inferiore dell'IC al 95% della differenza nell'SPR (PreHevbri meno Engerix B) era superiore allo 0%.

Lo studio ha soddisfatto entrambi gli endpoint co-primari. L'SPR nei soggetti di età  $\geq 18$  anni nel gruppo PreHevbri non era inferiore al gruppo Engerix B al giorno di studio 196 (91,4% contro 76,5%) e l'SPR nei soggetti di età  $\geq 45$  anni era superiore al gruppo Engerix B al giorno di studio 196 (89,4% contro 73,1%). Per PreHevbri sono stati osservati SPR e titoli anti-HBs (concentrazione media geometrica, GMC) più elevati rispetto a Engerix-B in tutti i punti temporali (tabella 2), con titoli di picco al giorno 196 (1 424,52 mUI/mL contro 235,43 mUI/mL) e titoli persistenti al giorno 336 (546,79 mUI/mL contro 83,48 mUI/mL). I risultati sono stati coerenti nei principali sottogruppi basati su età, genere, condizione di diabete, indice di massa corporea (IMC), consumo giornaliero di alcol e condizione di fumatore, con tutti i limiti inferiori degli IC al 95% della differenza nell'SPR al di sopra del margine di non inferiorità e superiorità predefinito (tabella 2).

**Tabella 2. Tasso di sieroprotezione (SPR) e concentrazione media geometrica (GMC) dei titoli anti-HBs di PreHevbri e Engerix B al giorno 196**

Popolazione di studio e sottogruppi	PreHevbri			Engerix B			Differenza nell' SPR (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (IC al 95%)	GMC (mUI/mL)	N	SPR (IC al 95%)	GMC (mUI/mL)	Differenza (IC al 95%)
Adulti (età ≥18 anni)	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)
Età 18-44 anni	125	99,20% (95,62, 99,98)	4 550,39	135	91,11% (84,99, 95,32)	727,67	8,09% (3,40, 14,22)
Età 45-64	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)
Età ≥65 anni	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66% (58,59, 70,40)	64,31	18,92% (11,60, 26,14)
Diabete (età ≥18 anni)	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 <sup>2</sup> (età ≥18)	269	89,22% (84,89, 92,66)	1 005,16	254	68,11% (61,99, 73,80)	131,35	21,11% (14,29, 27,97)

N = numero di soggetti valutati nella serie per-protocol; SPR = tasso di sieroprotezione definito come titoli anti-HBs ≥10 mUI/mL nel siero; GMC = concentrazione media geometrica (aggiustata)

L'arruolamento di soggetti in Sci-B-Vac-001 per ricevere PreHevbri o Engerix B è stato stratificato per tre fasce di età: 18-44 anni (n = 125 contro n = 135 soggetti), 45-64 anni (n = 325 contro n = 322) e ≥65 (n = 268 contro n = 266). PreHevbri ha raggiunto tassi di sieroprotezione più elevati in ciascuno di questi gruppi al giorno 196, quattro settimane dopo la terza dose (età 18-44 anni: 99,2% contro 91,1%; età 45-64 anni: 94,8% contro 80,1%; età ≥65 anni: 83,6% contro 64,7%).

#### Studio Sci-B-Vac-002 negli adulti di età compresa tra 18 e 45 anni

L'endpoint primario dello studio era quello di confrontare 3 lotti di PreHevbri e Engerix-B per la risposta immunitaria valutata misurando la GMC degli anti-HBs. I dati dei tre lotti sono stati combinati (raggruppati) per dimostrare che l' SPR al giorno di studio 196, 4 settimane dopo il completamento del regime di 3 dosi di PreHevbri, non era inferiore a Engerix-B. La non inferiorità di PreHevbri rispetto a Engerix B era basata sulla differenza nell' SPR e sul limite inferiore dell' IC bilaterale al 95%, utilizzando il margine predefinito del -5%.

I valori di GMC dei titoli anti-HBs nei gruppi PreHevbri erano coerenti in tutti e tre i lotti e superiori a Engerix B in tutti i punti temporali, compreso il picco al giorno 196 dello studio (lotto A: 5 979,5 mUI/mL; lotto B: 4 855,3 mUI/mL; lotto C: 5 553,2 mUI/mL contro 1 526,3 mUI/mL). L' SPR nel gruppo aggregato di PreHevbri era anche più elevato ad ogni punto temporale di Engerix B e ha dimostrato la non inferiorità al giorno 196 (99,3 contro 94,8) dopo il ciclo di 3 dosi richiesto (tabella 3).

**Tabella 3. Tasso di sieroprotezione (SPR) e concentrazione media geometrica (GMC) dei titoli anti-HBs di PreHevbri e Engerix B negli adulti di età compresa tra 18 e 45 anni**

Punto temporale	PreHevbri raggruppati			Engerix B			Differenza nell' SPR (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (IC al 95%)	GMC (mUI/mL)	N	SPR (IC al 95%)	GMC (mUI/mL)	Differenza (IC al 95%)
Giorno 196	1 753	99,26% (98,74, 99,60)	5 443,07	592	94,76% (92,65, 96,41)	1 526,26	4,49 (2,90, 6,63)
Giorno 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 = numero di soggetti nel set 2 per-protocol (a cui sono state somministrate tutte e 3 le dosi ai mesi 0, 1 e 6); SPR = tasso di sieroprotezione definito come % di soggetti con titoli anti-HBs ≥10 mUI/mL nel siero; PreHevbri raggruppati comprende i lotti A, B e C di PreHevbri

La sicurezza e l'immunogenicità di PreHevbri osservate nei due studi cardine, Sci-B-Vac 001 e Sci-B-Vac 002, sono a sostegno di quelle osservate in 11 studi precedenti su adulti.



### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con PreHevbri in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione dell'infezione da virus dell'epatite B.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola e a dosi ripetute (compresa la tolleranza locale) e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Potassio cloruro  
Disodio fosfato dodecaidrato  
Potassio diidrogeno fosfato  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente, vedere paragrafo 2.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 mL di sospensione in un flaconcino di vetro monodose, dotato di tappo di gomma e sigillo in alluminio con tappo a strappo di plastica colorato.

Confezione: 10 flaconcini

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il vaccino deve essere utilizzato in condizioni asettiche.

La sospensione deve essere agitata bene prima della somministrazione.

La sospensione è leggermente bianca opaca quando miscelata. Dopo la sedimentazione, la soluzione è limpida e incolore con un deposito bianco.

La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di presenza di particelle estranee e/o di variazione dell'aspetto osservato, scartare il vaccino.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, n. 714  
1062EA Amsterdam  
Paesi Bassi

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

EU/1/22/1641/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{GG mese AAAA}

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Scatola esterna

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PreHevri 10 microgrammi sospensione iniettabile  
Vaccino contro l'epatite B (ricombinante, adsorbito)  
Da utilizzare esclusivamente in soggetti adulti

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

1 mL contiene 10 mcg di antigeni di superficie dell'epatite B (S, pre-S1, pre-S2).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio cloruro, potassio cloruro, sodio diidrogeno fosfato dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, gel di idrossido di alluminio, acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile  
10 flaconcini monodose da 1 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intramuscolare  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Agitare bene prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1

Queen's Tower, n. 714

1062EA Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/22/1641/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN



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

**Etichetta del flaconcino**

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

PreHevbri 10 microgrammi iniezione  
Vaccino contro l'epatite B (ricombinante, adsorbito)

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

i.m.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### PreHevbri sospensione iniettabile

Vaccino contro l'epatite B (ricombinante, adsorbito)

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

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

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

#### Contenuto di questo foglio

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

#### 1. Cos'è PreHevbri e a cosa serve

PreHevbri è un vaccino che previene l'infezione causata dal virus dell'epatite B. È usato negli adulti per fornire protezione da tutti i tipi noti di virus dell'epatite B.

PreHevbri può anche fornire protezione contro l'epatite D, che può verificarsi solo nelle persone che hanno un'infezione da epatite B.

#### Che cos'è l'epatite B

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

#### Come agisce PreHevbri

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

- PreHevbri contiene una sostanza (chiamata "adsorbente") che migliora la produzione di anticorpi da parte dell'organismo e rende la protezione più duratura.

- Per conferire una piena protezione contro l'epatite B è necessario un ciclo di tre iniezioni di PreHevbri.
- PreHevbri non è indicato per il trattamento di persone che sono già affette dal virus dell'epatite B, comprese le persone che sono già state contagiate in precedenza e che sono ora portatrici del virus.
- PreHevbri è un vaccino "a 3 antigeni" che contiene piccole quantità dei tre antigeni (pre-S1, pre-S2, S) del "rivestimento esterno" del virus dell'epatite B. Questo "rivestimento esterno" non è infettivo e non può provocare la malattia.

## 2. Cosa deve sapere prima di ricevere PreHevbri

### **NON deve ricevere PreHevbri:**

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6). I segni di una reazione allergica possono includere respirazione difficoltosa, gonfiore, stordimento, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza.
- se in precedenza ha avuto una reazione allergica improvvisa e potenzialmente letale a qualsiasi vaccino contro l'epatite B.

Non le deve essere somministrato PreHevbri se rientra in uno dei casi sopra elencati. In caso di dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere PreHevbri.

### **Avvertenze e precauzioni**

- Il medico, il farmacista o l'infermiere si assicureranno che sia prontamente disponibile un trattamento medico adeguato nel caso in cui sviluppasse una reazione anafilattica improvvisa e rara (una reazione allergica molto grave con sintomi quali respirazione difficoltosa, gonfiore, stordimento, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza) dopo che le è stato somministrato il vaccino. Questa reazione può verificarsi in caso di iniezione di qualsiasi vaccino, compreso PreHevbri. **Consulti urgentemente un medico** se sviluppa uno di questi sintomi dopo aver ricevuto l'iniezione, poiché potrebbe trattarsi di una reazione allergica potenzialmente letale.
- A seguito di una qualsiasi iniezione con un ago, o anche prima, può verificarsi uno svenimento; pertanto, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se è svenuto con un'iniezione precedente.
- Se ha la febbre alta, informi il medico, il farmacista o l'infermiere in quanto possono ritardare la vaccinazione fino a quando non si sente meglio. Un'infezione di piccola entità come un raffreddore non dovrebbe essere un problema, ma spetta al medico, farmacista o infermiere stabilire se è opportuno procedere alla vaccinazione.
- Se ha bassi livelli di piastrine o ha disturbi della coagulazione del sangue, dopo l'iniezione può verificarsi sanguinamento o possono comparire lividi. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se ha una di queste condizioni.
- PreHevbri potrebbe non prevenire l'infezione da epatite B se ha già un'infezione da epatite B non riconosciuta al momento della somministrazione del vaccino.
- Come per qualsiasi altro vaccino, PreHevbri potrebbe non proteggere tutte le persone vaccinate.
- PreHevbri non la protegge da altre infezioni del fegato come l'epatite A, C ed E.
- Se è in dialisi per un problema renale o se il suo sistema immunitario è indebolito, il medico può avere la necessità di eseguire un esame del sangue per verificare se la vaccinazione ha funzionato a sufficienza per proteggerla dall'epatite B.

Se ha dubbi o non è sicuro di qualcosa, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere PreHevbri.

### **Bambini e adolescenti**

PreHevbri non è stato completamente testato su bambini di età inferiore ai 18 anni, pertanto non deve essere usato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e PreHevbri**

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

Oltre a PreHevbri, le può essere somministrata un'iniezione di "immuno-globuline" dell'epatite B. In questo modo le sarà fornita una protezione immediata a breve termine contro l'infezione da epatite B. In tal caso, il medico, il farmacista o l'infermiere si assicureranno che le due iniezioni siano praticate in diverse parti del corpo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere questo vaccino.

Non è noto se PreHevbri sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Consulti il medico o l'infermiere per valutare se i rischi e i benefici dell'allattamento con latte materno superano i benefici della vaccinazione e se deve interrompere l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che PreHevbri abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se si sente stanco o ha mal alla testa, o una sensazione di capogiro dopo aver ricevuto il vaccino, non guidi o usi macchinari fino a quando non si sente di nuovo bene.

### **PreHevbri contiene sodio e potassio**

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

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza potassio".

## **3. Come viene somministrato PreHevbri**

PreHevbri le sarà somministrato tramite iniezione da un medico, un farmacista o un infermiere. Il vaccino viene solitamente iniettato in un muscolo nella parte superiore del braccio.

Le verranno somministrate in totale tre iniezioni. Ogni iniezione sarà effettuata in visite separate:

- 1a iniezione: in una data concordata con il medico, il farmacista o l'infermiere;
- 2a iniezione: 1 mese dopo la prima iniezione;
- 3a iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione.

La dose raccomandata per ogni iniezione è di 10 microgrammi (1 mL di sospensione iniettabile).

### **Se dimentica una dose programmata di PreHevbri**

Se salta una dose programmata, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere per organizzare un'altra visita per ricevere la dose saltata.

Si assicuri di ricevere l'intero ciclo di tre iniezioni altrimenti potrebbe non essere completamente protetto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di estrema stanchezza;
- dolore o dolorabilità nel sito di iniezione;
- sensazione di prurito nel sito di iniezione;
- dolore muscolare;
- cefalea.

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):

- diarrea;
- sensazione di star male o nausea;
- mal di stomaco;
- arrossamento, lividi o gonfiore nel sito di iniezione;
- eruzione cutanea;
- capogiri
- dolore alle articolazioni;
- febbre.

**Non comune** (può interessare fino a 1 persona su 100):

- linfonodi gonfi;
- orticaria o prurito alla pelle;
- rossore o vampate di calore.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare PreHevbri**

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

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare i flaconcini in frigorifero (2 °C - 8 °C). Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Non getti alcun vaccino nell'acqua di scarico. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene PreHevbri**

Una dose (1 mL) contiene:

- Principi attivi: 10 microgrammi di antigeni di superficie dell'epatite B (S [83%], pre-S1 [11%] e pre-S2 [6%])<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Adsorbito su 500 microgrammi di Al<sup>3+</sup> come idrossido di alluminio, idrato

<sup>2</sup> Prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante

- Gli altri componenti sono sodio cloruro, potassio cloruro, disodio fosfato dodecaidrato, potassio diidrogeno fosfato, sodio idrossido (per la regolazione del pH), acido cloridrico (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

#### **Descrizione dell'aspetto di PreHevbri e contenuto della confezione**

PreHevbri è una sospensione limpida, incolore, con un deposito bianco fine. Quando il flaconcino viene agitato, si forma una sospensione opaca di colore leggermente bianco.

PreHevbri è fornito in flaconcini contenenti 1 mL. Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Sono disponibili confezioni da 10 flaconcini monodose.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, n. 714  
1062EA Amsterdam  
Paesi Bassi

#### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

#### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>, e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

-----  
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

#### Conservazione

- I flaconcini devono essere conservati in frigorifero (2 °C - 8 °C). Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non congelare.

#### Preparazione

- Il vaccino deve essere utilizzato in condizioni asettiche.
- La sospensione è leggermente bianca opaca quando miscelata. Dopo la sedimentazione, la soluzione è limpida e incolore con un deposito bianco.

- La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione. In caso di presenza di particelle estranee e/o di variazione dell'aspetto fisico osservato, scartare il vaccino.
- Il flaconcino deve essere agitato bene prima della somministrazione.

#### Somministrazione

- PreHevbri deve essere iniettato per via intramuscolare nel muscolo deltoide.
- Non iniettare PreHevbri nel muscolo gluteo o per via intradermica o intravascolare.
- Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.
- PreHevbri non deve essere miscelato con altri medicinali.

#### Smaltimento

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