

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PreHevbri 10 micrograme suspensie injectabilă  
Vaccin hepatitic B (recombinant, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (1 ml) conține:

Antigene de suprafață ale virusului hepatitei B (S [83 %], pre-S1 [11 %] și pre-S2 [6 %])<sup>1,2</sup>  
10 micrograme

<sup>1</sup>Adsorbit pe 500 micrograme de Al<sup>3+</sup> sub formă de hidroxid de aluminiu, hidratat

<sup>2</sup>Produs în celule ovariene de hamster chinezesc, prin tehnologia ADN-ului recombinant

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă (injecție)  
Limpede, incoloră, cu depozit alb, fin.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

PreHevbri este indicat pentru imunizarea activă împotriva infecției provocate de toate subtipurile cunoscute ale virusului hepatitei B la adulți.

Este de așteptat ca imunizarea cu PreHevbri să prevină și hepatita D, deoarece hepatita D (provocată de varianta delta) nu survine în lipsa infecției cu virusul hepatitei B.

Utilizarea PreHevbri trebuie să fie în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Schema de vaccinare:*

Schema de vaccinare constă în 3 doze (a câte 1 ml fiecare) administrate conform schemei următoare: prima doză la data aleasă; a doua doză la 1 lună după prima doză; a treia doză la 6 luni după prima doză.

##### *Doza de rapel*

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel. Nu sunt disponibile date.

##### *Vârșnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la vârstnicii cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.1).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea PreHevbri la copii nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate.

### Mod de administrare

PreHevbri trebuie injectat intramuscular (IM) în regiunea deltoidiană.

A nu se injecta intravascular, subcutanat sau intradermic.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de reacții alergice severe, cum este anafilaxia, după administrarea anterioară a unei doze din orice vaccin hepatitic B.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor cu administrare injectabilă, tratamentul și monitorizarea medicală adecvate trebuie să fie disponibile pentru abordarea terapeutică a reacțiilor anafilactice rare survenite după administrarea vaccinului.

Vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boli febrile acute severe sau cu infecții acute. Prezența unei infecții minore și/sau a unei stări subfebrile nu trebuie să întârzie vaccinarea.

Sincopa (leșinul) poate surveni după sau chiar înainte de orice vaccinare, ca răspuns psihogen la injectarea cu ac. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice, cum sunt tulburări de vedere tranzitorii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Este important să existe proceduri pentru evitarea leziunilor.

Hepatita B are o perioadă lungă de incubație. Este posibil ca PreHevbri să nu prevină infecția cu virusul hepatitei B la persoanele care, la momentul administrării vaccinului, au o infecție cu virusul hepatitei B despre care nu știu.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil să nu apară un răspuns imun protector la toate persoanele vaccinate.

Vaccinul nu previne infecția cauzată de alte virusuri, cum sunt virusul hepatitei A, hepatitei C și hepatitei E sau de alți agenți patogeni cu tropism hepatic.

#### Trombocitopenie și tulburări de coagulare

Ca și alte injecții intramusculare, vaccinul trebuie administrat cu prudență persoanelor care urmează terapie anticoagulantă sau celor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare (de exemplu hemofilie), deoarece la aceste persoane pot apărea sângerări sau echimoze în urma administrării intramusculare.

#### Imunodeficiență

Persoanele imunocompromise pot avea un răspuns imun redus la PreHevbri. Datele disponibile privind persoanele imunocompromise sunt limitate. Se va acorda atenție pentru a se asigura menținerea unui nivel protector de anticorpi, așa cum este definit în recomandările și ghidurile naționale.

Pacienții cu boli hepatice cronice, cu infecție cu HIV sau purtători de virus hepatitic C nu trebuie excluși de la vaccinarea împotriva hepatitei B. Vaccinul se poate recomanda, deoarece infecția cu virusul hepatitei B poate fi severă la acești pacienți: necesitatea vaccinării cu PreHevbri trebuie deci evaluată de medic, pentru fiecare caz în parte.

Antigenul de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs) derivat din vaccinurile hepatitice B a fost detectat tranzitoriu în probele de sânge după vaccinare. Este posibil ca detectarea AgHBs seric să nu aibă valoare diagnostică în decurs de 28 de zile după administrarea PreHevbri.

#### Insuficiență renală

Pacienții în pre-hemodializă și dializați au risc de expunere la virusul hepatitei B și un risc mai mare de infectare cronică. Se va acorda atenție pentru a se asigura atingerea și menținerea unui nivel protector de anticorpi, așa cum este definit în recomandările și ghidurile naționale.

#### Excipienți cu efect cunoscut

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

##### *Potasiu*

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu există date privind administrarea concomitentă a PreHevbri cu alte vaccinuri. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a PreHevbri cu alte vaccinuri.

Când este necesară administrarea concomitentă a PreHevbri cu imunoglobulină, acestea trebuie administrate cu seringi diferite, în locuri separate de injectare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date privind utilizarea vaccinului la gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte din punct de vedere al toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Vaccinarea în timpul sarcinii se va efectua doar dacă raportul individual risc/beneficiu depășește riscurile fetale potențiale.

##### Alăptarea

Nu se știe dacă PreHevbri se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a se abține de la vaccinarea cu PreHevbri, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul vaccinării pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om în urma utilizării PreHevbri.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte din punct de vedere al toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

PreHevbri nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, unele efecte menționate la pct. 4.8 (de exemplu, oboseală, cefalee, amețală) pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al PreHevbri din studiile clinice se bazează pe două studii clinice controlate, de fază 3 (Sci-B-Vac-001 și Sci-B-Vac-002), în care la 2920 de adulți s-a administrat cel puțin o doză de PreHevbri.

Reacțiile locale și sistemice post-injectare au fost monitorizate folosind jurnale, pentru o perioadă de 7 zile, începând cu ziua fiecărei vaccinări (reacții adverse observate).

Cele mai frecvente reacții locale observate au fost durere la locul injectării (72,2 %), sensibilitate (71,2 %) și prurit/mâncărime locală (12,2 %). Cele mai frecvente reacții sistemice observate au fost mialgie (41,7 %), oboseală (37,5 %) și cefalee (36,3 %).

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse observate a scăzut, în general, sau a rămas similară la vaccinările succesive.

##### Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Informațiile din tabelul de mai jos sunt preluate din datele obținute din cele două studii pivot și includ atât reacții adverse observate, cât și reacții adverse raportate spontan.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează:

Foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ )

Frecvente: ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );

Mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );

Rare: ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ );

Foarte rare: ( $< 1/10,000$ )

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacții adverse pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență**

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Limfadenopatie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree <sup>1</sup> , greață/vărsături <sup>1</sup>	Frecvente
	Dureri abdominale	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării <sup>1</sup> , sensibilitate la locul injectării <sup>1</sup> , prurit la locul injectării <sup>1</sup> , oboseală <sup>1</sup> ,	Foarte frecvente
	Tumefiere la locul injectării <sup>1</sup> , înroșire la locul injectării <sup>1</sup>	Frecvente
	Echimoze la locul injectării	Frecvente
	Febră <sup>1</sup>	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee <sup>1</sup>	Foarte frecvente
	Amețeli	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie <sup>1</sup>	Foarte frecvente
	Artralgie	Frecvente

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, prurit	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată	Frecvente
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu, bufeuri	Mai puțin frecvente

<sup>1</sup> Reacții adverse locale și sistemice colectate folosind jurnalele. Evenimentele adverse colectate în jurnale au inclus reacții adverse locale (durere, sensibilitate, eritem/înroșire, prurit/mâncărime și edem/tumefiere) și sistemice (greață/vărsături, diaree, cefalee, febră, oboseală și mialgie).

#### Informații suplimentare la grupe speciale de pacienți

Datele de siguranță sunt limitate pentru adulți imunocompromiși, adulți vaccinați anterior pentru hepatită B și adulți cu insuficiență renală cronică, inclusiv pacienți hemodializați.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### 4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri hepatice B, antigen purificat, codul ATC: J07BC01

#### Mecanism de acțiune

PreHevbri conține compoziția antigenică completă a antigenului de suprafață al virusului hepatitei B, inclusiv antigenele de suprafață mici (S), medii (pre-S2) și mari (pre-S1) ale virusului hepatitei B, într-o structură de particule asemănătoare virusului și conferă imunitate împotriva tuturor subtipurilor cunoscute ale infecției cu virusul hepatitei B prin stimularea unui răspuns imunitar specific, determinat prin inducerea anticorpilor anti-HBs la un nivel  $\geq 10$  mUI/ml.

#### Imunogenitate clinică

Imunogenitatea PreHevbri a fost evaluată la adulți în comparație cu un vaccin hepatitic B autorizat (Engerix-B), în două studii clinice multicentrice, randomizate, controlate dublu-orb, de fază 3. PreHevbri și Engerix-B au fost administrate într-o schemă terapeutică cu 3 doze la 0, 1 și 6 luni.

#### Studiul Sci-B-Vac-001 la adulți cu vârsta $\geq 18$ ani

Criteriul principal de evaluare a imunogenității din studiu a fost rata de seroprotecție (RSP), definită ca procentul de subiecți cu niveluri anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml. Cele două analize co-primare, testate ierarhic, au fost: (1) non-inferioritatea PreHevbri comparativ cu Engerix B în ziua 196, la 4 săptămâni după administrarea celei de a treia doze la toți adulții cu vârsta  $\geq 18$  ani și (2) superioritatea PreHevbri comparativ cu Engerix-B la subiecții cu vârsta  $\geq 45$  de ani în ziua 196.

Non-inferioritatea a fost îndeplinită dacă limita inferioară a intervalului de încredere (Î) de 95 % al diferenței în RSP (PreHevbri minus Engerix B) a fost mai mare de -5 %. Superioritatea a fost îndeplinită dacă limita inferioară de 95 % a Î pentru diferența de RSP (PreHevbri minus Engerix B) a fost mai mare de 0 %.

Studiul a îndeplinit ambele criterii co-principale de evaluare. RSP la subiecții cu vârsta  $\geq 18$  ani din grupul la care s-a administrat PreHevbri a fost non-inferioară grupului la care s-a administrat Engerix B în ziua de studiu 196 (91,4 % față de 76,5 %), iar RSP la subiecții cu vârsta  $\geq 45$  de ani a fost

superioară celei din grupul la care s-a administrat Engerix B în ziua de studiu 196 (89,4 % față de 73,1 %). S-au observate creșteri ale RSP și titruri mai mari de anticorpi anti-HBs (CMG, concentrația medie geometrică) pentru PreHevbri, în comparație cu Engerix-B, la toate momentele de evaluare (Tabelul 2), cu valori maxime în ziua 196 (1424,52 mUI/ml față de 235,43 mUI/ml) și titruri persistente în ziua 336 (546,79 mUI/ml față de 83,48 mUI/ml). Rezultatele au fost consecvente în cadrul diferitelor subgrupe principale în funcție de vârstă, sex, statusul diabetului, IMC, consumul zilnic de alcool și statutul de fumător, toate limitele inferioare ale ÎÎ 95 % ale diferenței în RSP fiind peste marja prestabilită de non-inferioritate și superioritate (Tabelul 2).

**Tabelul 2: Rata de seroprotecție (RSP) și concentrația medie geometrică (CMG) a titrelor anti-HBs de PreHevbri și Engerix B în ziua 196**

Populația țintă și subgrupele	PreHevbri			Engerix B			Diferență în materie de RSP (PreHevbri – Engerix B)
	N	RSP (Î 95%)	CMG (mUI/ml)	N	RSP (Î 95%)	CMG (mUI/ml)	Diferența (Î 95%)
Adulți (cu vârsta peste 18 ani)	718	91,36% (89,07, 93,32)	1424,52	723	76,49% (73,22, 79,53)	235,43	14,88% (11,18, 18,63)
Vârsta 18-44 de ani	125	99,20% (95,62, 99,98)	4550,39	135	91,11% (84,99, 95,32)	727,67	8,09% (3,40, 14,22)
Vârsta 45-64 de ani	325	94,77% (91,76, 96,92)	1558,30	322	80,12% (75,34, 84,34)	274,80	14,65% (9,75, 19,81)
Vârsta de peste 65 de ani	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66% (58,59, 70,40)	64,31	18,92% (11,60, 26,14)
Diabet (vârsta peste 18 ani)	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> (age 18+)	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 = numărul de subiecți evaluați în populația per protocol; RSP = rata de seroprotecție definită ca titruri de anticorpi anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml în ser; CMG = concentrația medie geometrică (ajustată)

Înrolarea subiecților în Sci-B-Vac-001 pentru a li se administra fie PreHevbri, fie Engerix B a fost stratificată în trei grupe de vârstă: vârsta 18-44 de ani (n=125, față de n=135 de subiecți), vârsta 45-64 de ani (n=325, față de n=322) și vârsta 65 + (n=268, față de n=266). PreHevbri a atins rate mai mari de seroprotecție în fiecare dintre aceste grupuri în ziua 196, la patru săptămâni după a treia doză (vârsta 18-44: 99,2 %, față de 91,1 %; vârsta între 45 și 64 de ani: 94,8 %, față de 80,1 %; vârsta de peste 65 de ani: 83,6 %, față de 64,7 %).

#### Studiul Sci-B-Vac-002 la adulți cu vârsta între 18 și 45 de ani

Obiectivul principal al studiului a fost de a compara 3 grupuri la care s-a administrat PreHevbri și Engerix-B în ceea ce privește răspunsul imunitar, evaluate prin măsurarea CMG de anticorpi anti-HBs. Datele de la cele trei grupuri au fost combinate (cumulate) pentru a demonstra că RSP la ziua de studiu 196, la 4 săptămâni după încheierea schemei de tratament cu 3 doze de PreHevbri a fost non-inferioară față de Engerix-B. Non-inferioritatea PreHevbri comparativ cu Engerix B s-a bazat pe diferența în RSP și pe limita inferioară a Î 95 % unilateral, utilizând marja stabilită de -5 %.

CMG de titruri de anticorpi anti-HBs la grupurile la care s-a administrat PreHevbri a fost constantă la toate cele trei grupuri și cu valori mai mari decât cele din grupul la care s-a administrat Engerix B, la toate momentele de evaluare, inclusiv la momentul maxim în ziua de studiu 196 (grupul A: 5979,5 mUI/ml; grupul B: 4855,3 mUI/ml; grupul C: 5553,2 mUI/ml, față de 1526,3 mUI/ml). RSP cumulată la grupul la care s-a administrat PreHevbri a fost, de asemenea, mai mare la fiecare moment de evaluare, comparativ cu cea din grupul la care s-a administrat Engerix B și a demonstrat non-inferioritatea în ziua 196 (99,3 față de 94,8), după schema de vaccinare necesară cu 3 doze (Tabelul 3).



**Tabelul 3: Rata de seroprotecție (RSP) și concentrația medie geometrică (CMG) a titrurilor de anticorpi anti-HBs pentru PreHevbri și Engerix B la adulți cu vârsta între 18 și 45 de ani**

Reper temporal	PreHevbri Cumulat			Engerix B			Diferență în ceea ce privește RSP (Pre-Hevbri – Engerix B)
	N	RSP (În 95 %)	CMG (mUI/ml)	N	RSP (În 95 %)	CMG (mUI/ml)	Diferență (În 95 %)
Ziua 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)
Ziua 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 = numărul de subiecți din grupul per protocol 2 (li s-au administrat toate cele 3 doze în lunile 0, 1 și 6); RSP = rata de seroprotecție definită ca % din subiecții cu titruri de anticorpi anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml în ser; PreHevbri cumulat include grupurile A, B și C la care s-a administrat PreHevbri

Siguranța și imunogenitatea PreHevbri observate în cele două studii pivot, Sci-B-Vac 001 și Sci-B-Vac 002, susțin datele observate în 11 studii efectuate la adulți.

#### Copii și adolescenți:

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu PreHevbri la toate subgrupele de copii și adolescenți în scopul prevenirii infecției cu virusul hepatitei B.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale antigenului de suprafață al virusului hepatitei B utilizat în PreHevbri nu au fost evaluate.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea toxicității după doză unică și după doze repetate (inclusiv tolerabilitatea locală) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu  
Clorură de potasiu  
Fosfat disodic dodecahidrat  
Fosfat dihidrogen potasic  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adsorbant, vezi pct. 2.

### 6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1 ml suspensie într-un flacon din sticlă unidoză, prevăzut cu dop din cauciuc și sigilat cu un sigiliu din aluminiu, cu capac detașabil din plastic colorat.

Mărimea ambalajului: 10 flacoane

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Vaccinul trebuie utilizat în condiții aseptice.

Suspensia trebuie agitată bine înainte de administrare.

Suspensia este ușor opacă, de culoare albă, când este amestecată. În condiții de sedimentare, soluția este limpede și incoloră, cu un depozit alb.

Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul sesizării de particule străine și/sau a unei modificări de aspect, vaccinul trebuie aruncat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, No. 714  
1062EA Amsterdam  
Țările de Jos

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1641/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI>  
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii Europene (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PreHevbri 10 micrograme suspensie injectabilă  
Vaccin hepatitic B (recombinant, adsorbit)  
Pentru administrare la adulți

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

1 ml conține antigene de suprafață ale virusului hepatitei B (S, pre-S1, pre-S2) 10 mcg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat dihidrogenat de sodiu dodecahidrat, fosfat dihidrogenat de potasiu, gel de hidroxid de aluminiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă  
Flacoane unidoză 10 x 1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
A se agita bine înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Țările de Jos

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1641/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Eticheta flaconului**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

PreHevri 10 micrograme injecție  
Vaccin hepatitic B (recombinant, adsorbit)

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

IM

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **PreHevbri suspensie injectabilă** Vaccin hepatitic B (recombinant, adsorbit)

▼ Acest vaccin face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este PreHevbri și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PreHevbri
3. Cum se administrează PreHevbri
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează PreHevbri
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este PreHevbri și pentru ce se utilizează**

PreHevbri este un vaccin care previne infecția provocată de virusul hepatitei B. Se utilizează la adulți pentru a-i proteja de toate tipurile cunoscute de virus hepatitic B.

PreHevbri poate proteja și împotriva hepatitei D, care poate apărea numai la persoanele infectate cu virusul hepatitei B.

#### **Ce este hepatita B**

- Hepatita B este o boală infecțioasă a ficatului, provocată de un virus. Infecția cu virusul hepatitei B poate provoca probleme grave ale ficatului de exemplu „ciroză” (fibroza ficatului) sau cancer hepatic.
- Unele persoane infectate cu virusul hepatitei B devin purtătoare, ceea ce înseamnă că s-ar putea să nu se simtă rău, dar continuă să aibă virusul în organism și să infecteze în continuare alte persoane.
- Boala se răspândește prin intrarea virusului hepatitei B în organism prin contactul cu lichidele corporale ale unei persoane infectate, cum sunt secrețiile vaginale, sângele, sperma sau saliva. O mamă care este purtătoare a virusului poate, de asemenea, să-l transmită copilului la naștere.
- Principalele semne ale bolii sunt semne ușoare de gripă, de exemplu dureri de cap și febră, oboseală intensă, urină închisă la culoare, scaune (materii fecale) deschise la culoare, îngălbenire a pielii și ochilor (icter). Cu toate acestea, unele persoane cu hepatită B nu arată sau nu se simt rău.

#### **Cum acționează PreHevbri**

Administrarea vaccinului PreHevbri ajută sistemul natural de apărare al organismului. (sistemul imunitar) să producă protecția specifică (anticorpi) împotriva virusului hepatitei B.

- PreHevbri conține o substanță (numită „adsorbant”) care îmbunătățește producerea de anticorpi a organismului și care prelungește durata protecției.
- Pentru a oferi protecție completă împotriva hepatitei B este necesară o serie de trei injecții cu PreHevbri.
- PreHevbri nu se utilizează pentru a trata o persoană care este deja infectată cu virusul hepatitei B, inclusiv orice persoană care a fost infectată anterior și care este acum purtătoare a virusului.
- PreHevbri este un vaccin „triplu antigen” care conține cantități mici din cele trei antigene (pre-S1, pre-S2, S) din „învelișul exterior” al virusului hepatitei B. Acest „înveliș exterior” nu este infecțios și nu poate cauza îmbolnăvirea.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze PreHevbri

### NU trebuie să vi se administreze PreHevbri:

- dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui vaccin (enumerat la pct. 6). Printre semnele unei reacții alergice se pot număra respirație dificilă, umflături, stare de confuzie, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței.
- dacă ați avut vreodată o reacție alergică bruscă, care v-a pus viața în pericol, la orice vaccin împotriva hepatitei B.

Nu trebuie să vi se administreze PreHevbri dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze PreHevbri.

### Atenționări și precauții

- Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală se vor asigura că există acces imediat la un tratament medical adecvat în cazul în care dezvoltăți o reacție anafilactică bruscă și rară (o reacție alergică foarte severă, cu simptome precum dificultăți la respirație, umflare, stare de confuzie, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței) după ce vi s-a administrat vaccinul. Această reacție poate apărea la administrarea oricărui vaccin, inclusiv a PreHevbri. **Solicitați asistență medicală de urgență** dacă prezentați oricare dintre aceste simptome după ce vi se administrează injecția, întrucât poate fi o reacție alergică cu potențial letal.
- Leșinul se poate produce după sau chiar înainte de orice injecție cu ac; de aceea, spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă ați leșinat în trecut la administrarea unei injecții;
- Dacă sunteți bolnav și aveți febră mare, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, iar aceștia pot amâna vaccinarea până vă simțiți mai bine. O infecție ușoară, precum o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă, însă medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală va decide dacă vi se poate administra totuși vaccinul.
- Dacă aveți un număr scăzut al trombocitelor sau tulburări de coagulare a sângelui, după ce vi se administrează injecția pot apărea sângerări sau vânătăi. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre aceste afecțiuni.
- Este posibil ca PreHevbri să nu prevină infecția cu virusul hepatitei B dacă aveți deja o infecție despre care nu știți cu virusul hepatitei B la momentul administrării vaccinului.
- La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca PreHevbri să nu protejeze toate persoanele vaccinate.
- PreHevbri nu vă protejează împotriva altor infecții ale ficatului cum ar fi hepatita A, C și E.
- Dacă faceți dializă pentru o problemă de rinichi sau dacă aveți un sistem imunitar slăbit poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica dacă vaccinarea a avut un efect destul de bun pentru a vă proteja împotriva hepatitei B.

Dacă aveți motive de îngrijorare sau nu sunteți sigur cu privire la oricare dintre cele de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra PreHevbri.

### **Copii și adolescenți**

Deoarece PreHevbri nu a fost complet testat la copii cu vârsta sub 18 ani, nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă.

### **PreHevbri împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv orice alte vaccinuri.

Pe lângă PreHevbri, s-ar putea să vi se administreze o injecție cu „imunoglobuline” caracteristice hepatitei B. Aceasta vă va oferi protecție imediată pe termen scurt împotriva infecției cu hepatita B. În acest caz, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală se va asigura că cele două injecții se administrează în zone diferite ale corpului.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Nu se știe dacă PreHevbri se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală dacă trebuie să opriți alăptarea sau să vă abțineți de la vaccinare, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul vaccinării pentru femeie.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca PreHevbri să aibă vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit, aveți dureri de cap sau amețeli după vaccinare, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje, până când nu vă simțiți mai bine.

### **PreHevbri conține sodiu și potasiu**

Acest vaccin conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”

Acest vaccin conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

## **3. Cum se administrează PreHevbri**

PreHevbri vi se va administra sub formă de injecție de către un medic, un farmacist sau o asistentă medicală. Vaccinul se injectează, de obicei, într-un mușchi din partea superioară a brațului.

Vi se vor administra în total trei injecții. Fiecare injecție se va administra în vizite separate:

- prima injecție: la o dată convenită cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală;
- A doua injecție: la 1 lună după prima injecție;
- A treia injecție: la 6 luni după prima injecție.

Doza recomandată pentru fiecare injecție este de 10 micrograme (1 ml de suspensie injectabilă).

### **Dacă uitați să reveniți pentru administrarea unei doze de PreHevbri**

Dacă omiteți o doză programată, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru a programa o altă vizită în care vi se va administra doza omisă.

Asigurați-vă că vi se administrează schema completă cu trei injecții, pentru că, în caz contrar, s-ar putea să nu fiți protejat în totalitate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- oboseală accentuată.
- durere sau sensibilitate la locul injectării;
- mâncărimi la locul injectării;
- dureri musculare
- dureri de cap;

**Frecvente** (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- diaree;
- greață sau vărsături;
- dureri de stomac;
- înroșire, vânătăi sau umflare la locul injectării;
- erupție trecătoare pe piele;
- amețeli;
- dureri de articulații;
- febră.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a ganglionilor limfatici;
- urticarie sau mâncărime a pielii;
- înroșire a feței sau bufeuri.

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează PreHevbri

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP: Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flacoanele la frigider (2°C - 8°C). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Nu aruncați niciun vaccin pe calea apei menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### Ce conține PreHevbri

O doză (1 ml) conține:

- Substanțele active sunt: 10 micrograme antigene de suprafață ale virusului hepatitei B (S [83%], pre-S1 [11%] și pre-S2 [6%])<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Adsorbit pe 500 micrograme de Al<sup>3+</sup> sub formă de hidroxid de aluminiu, hidratat

<sup>2</sup>Produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat disodic dodecahidrat, fosfat dihidrogenat de potasiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată PreHevbri și conținutul ambalajului**

PreHevbri este o suspensie limpede, incoloră, cu un depozit fin de culoare albă. Când se agită flaconul, suspensia se transformă într-o suspensie opacă, albicioasă.

PreHevbri este furnizat în flacoane care conțin 1 ml. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Sunt disponibile ambalaje cu 10 flacoane cu doză unică.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, No. 714  
1062EA Amsterdam  
Țările de Jos

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest vaccin, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață:

**Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest vaccin sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu> <, și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

-----  
**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

### Depozitarea

- Flacoanele trebuie păstrate la frigider (2°C - 8 °C). A se păstra în cutia de carton originală, pentru a fi protejate de lumină.
- A nu se congela.

### Pregătire

- Vaccinul trebuie utilizat în condiții aseptice.
- Suspensia este ușor opacă, de culoare albă, când este amestecată. În condiții de sedimentare, soluția este limpede și incoloră, cu un depozit alb.
- Suspensia trebuie inspectată vizual înainte de administrare. În cazul în care se observă particule străine și/sau modificări de aspect fizic, vaccinul trebuie aruncat.
- Flaconul trebuie agitat bine înainte de administrare.

### Administrare

- PreHevbri trebuie injectat intramuscular în mușchiul deltoid.
- Nu injectați PreHevbri în mușchiul gluteal, intradermic sau intravascular.
- Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.
- PreHevbri nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.