

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPLISAV B 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Vacuna contra la hepatitis B (ADN recombinante, adyuvada)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) ^{1,2}	20 microgramos
---	----------------

¹ Adyuvada con 3 000 microgramos de citidina fosfoguanosina (CpG) 1 018, un oligonucleótido fosfotioato (PS-ODN) de 22 nucleótidos que contiene patrones CpG no metilados similares a los presentes en el ADN microbiano.

² Producido por la tecnología del ADN recombinante en células de levadura (*Hansenula polymorpha*).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

HEPLISAV B está indicado para la inmunización activa contra la infección causada por todos los subtipos conocidos del virus de la hepatitis B (VHB) en adultos mayores de 18 años.

HEPLISAV B debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Vacunación primaria

Adultos

Dos dosis de 0,5 ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis un mes más tarde.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo. En los pacientes inmunodeprimidos o que sufren insuficiencia renal crónica puede ser necesario administrar una dosis de refuerzo (ver “Insuficiencia renal”). Deberá administrarse una dosis de refuerzo de 0,5 ml cuando los niveles de anticuerpos descendan por debajo de los recomendados.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en adultos de 65 años en adelante (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

En adultos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min), incluidos los pacientes en hemodiálisis, cuatro dosis de 0,5 ml cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 1 mes después, una tercera dosis 2 meses después de la dosis inicial y una cuarta dosis 4 meses después de la dosis inicial.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de HEPLISAV B en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

HEPLISAV B se debe inyectar por vía intramuscular (IM) en la región deltoidea. Se debe evitar como lugar de inyección la región glútea (las nalgas).

La vacuna no se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Reacción alérgica grave, por ejemplo, anafilaxia, tras la administración de una dosis de cualquier vacuna contra la hepatitis B.

Hipersensibilidad a las levaduras.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad y anafilaxia

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

Enfermedad concurrente

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de HEPLISAV B en pacientes que presenten enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización.

Síncope

Se puede producir un síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Puede ir acompañado por diversos signos neurológicos

como trastornos visuales transitorios, parestesia y movimientos tónico clónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante adoptar precauciones para evitar lesiones.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

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

Dado el largo período de incubación de la hepatitis B, es posible que en el momento de la inmunización exista una infección de hepatitis B no manifiesta. En estos casos, HEPLISAV B puede no prevenir la infección por el VHB.

HEPLISAV B no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos que se sabe que infectan al hígado, como los virus de la hepatitis A, la hepatitis C y la hepatitis E.

Los datos sobre la respuesta inmunitaria frente a HEPLISAV B en individuos que no desarrollaron una respuesta inmunitaria protectora frente a otras vacunas contra la hepatitis B son limitados.

Inmunodeficiencia

Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una respuesta inmunitaria reducida frente a HEPLISAV B. Los datos sobre población inmunodeprimida son limitados. Debe prestarse atención a garantizar que se mantiene un nivel protector de anticuerpos según lo definido en las recomendaciones nacionales y las directrices (ver sección 4.2).

No se debe excluir de la vacunación contra la hepatitis B a los pacientes con enfermedad hepática crónica, con infección por el VIH o portadores de hepatitis C. La infección por el VHB puede ser grave en estos pacientes, por lo que la vacuna puede estar indicada y debe ser el médico quien decida caso por caso sobre el uso de HEPLISAV B.

Insuficiencia renal

Dado que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en prehemodiálisis o que reciben hemodiálisis tienen un riesgo de exposición al VHB, así como de cronificación de la infección por el VHB, especialmente elevado, se debe prestar atención a garantizar que se mantiene un nivel protector de anticuerpos según se define en las recomendaciones nacionales y directrices (ver sección 4.2).

Excipientes con efecto conocido

Sodio

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

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,05 mg de polisorbato 80 en cada dosis, equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de datos sobre la coadministración de HEPLISAV B con otras vacunas; la administración concomitante de HEPLISAV B con otras vacunas no está recomendada.

No se han realizado estudios sobre la administración concomitante de HEPLISAV B con inmunoglobulinas contra la hepatitis B (IgHB). Sin embargo, en las circunstancias donde se administre HEPLISAV B junto con una dosis estándar de IgHB, estas se inyectarán en sitios de inyección distintos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de HEPLISAV B en mujeres embarazadas son limitados.

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

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

Lactancia

Se desconoce si HEPLISAV B se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de HEPLISAV B en la fertilidad humana.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de HEPLISAV B sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 «Reacciones adversas» (por ejemplo, malestar general, mareo) pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones posteriores a la inyección, a saber, dolor en el lugar de la inyección (41,7 %), fatiga (21,4 %), cefalea (20,1 %), malestar general (13,8 %) y mialgia (12,5 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas, organizadas según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA bajo los encabezados de frecuencia conforme a la siguiente convención:

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

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

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

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

Muy raras ($< 1/10\,000$).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La caracterización del perfil de seguridad se basa en datos procedentes de 3 ensayos clínicos pivotaes en participantes adultos sanos (N = 9 365) y 1 ensayo clínico pivotal en participantes adultos con

nefropatía terminal en hemodiálisis (N = 119), cuya seguridad se supervisó, incluidas las reacciones adversas locales y sistémicas posteriores a la inyección, por medio de diarios del paciente durante un período de 7 días a partir del día de la vacunación. En general, el perfil de reactogenicidad de HEPLISAV B en los 119 sujetos en hemodiálisis fue comparable al observado en los sujetos sanos.

La tabla incluye las reacciones adversas que se consideraron al menos posiblemente relacionadas con la vacunación y se observaron en los receptores de HEPLISAV B en los ensayos clínicos pivotaes antes citados (N = 9 484) y la vigilancia poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ⁴
	Muy raras	Anafilaxia ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ¹
	Raras	Mareos, parestesia
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Síntomas gastrointestinales ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Malestar general ¹ , fatiga ¹ , dolor en el lugar de la inyección ¹
	Frecuentes	Inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, fiebre ¹
	Poco frecuentes	Prurito en la zona de inyección ²

¹ Reacciones adversas locales y sistémicas notificadas por medio de diarios del paciente.

² Reacciones adversas notificadas posautorización.

³ Incluye la notificación de los términos específicos náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

⁴ Incluye la notificación de los términos específicos urticaria, prurito y exantema.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis de HEPLISAV B durante la vigilancia poscomercialización. Los acontecimientos adversos notificados tras la sobredosis fueron similares a los notificados con la administración normal de la vacuna.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, vacunas víricas, vacuna contra la hepatitis, código ATC: J07BC01

Mecanismo de acción

HEPLISAV B está compuesto por un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante y el adyuvante CpG 1 018, un PS-ODN formado por una secuencia de 22 nucleótidos con capacidad para activar la respuesta inmunitaria.

HEPLISAV B induce la producción de anticuerpos específicos contra el antígeno AgHBs (anticuerpos anti-HBs).

La acción biológica del CpG 1 018 se ejerce a nivel local en el lugar de la inyección y en los ganglios linfáticos de drenaje. CpG 1 018, el componente adyuvante de HEPLISAV B, tiene los siguientes efectos: 1) activa las células dendríticas plasmocitoides (CDp) a través del receptor de tipo Toll 9, un receptor que reconoce patrones moleculares; 2) convierte las CDp en células presentadoras de antígeno muy eficaces que presentan los antígenos AgHBs procesados ante los linfocitos CD4+; y, 3) promueve la diferenciación de linfocitos Th1 mediante la producción de interferón alfa (IFN- α) e interleucina 12 (IL-12). Esta activación desemboca en una respuesta elevada y prolongada de anticuerpos, probablemente como consecuencia de una rápida generación de grandes cantidades de plasmocitos secretores de anticuerpos anti-HBs y de linfocitos B y T con memoria específica para los antígenos AgHBs.

Respuesta inmunitaria frente a HEPLISAV B

No se han realizado estudios de eficacia debido a que la correlación de protección de la respuesta inmunitaria está bien establecida (una concentración de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml se correlaciona con una protección adecuada frente a la infección por el VHB). Se ha evaluado la inmunogenicidad de HEPLISAV B en tres ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados, controlados con control activo y con enmascaramiento para el evaluador (HBV-10 con aleatorización 3:1, HBV-16 con aleatorización 4:1 y HBV-23 con aleatorización 2:1) en los que se administró HEPLISAV B a 9 365 sujetos adultos de entre 18 y 70 años de edad y una vacuna contra la hepatitis B de comparación (HepB-alum, 20 μ g de AHBsg) a 3 867 sujetos adultos. Para HEPLISAV B se siguió una pauta posológica de 2 dosis administradas en los meses 0 y 1 y para HepB-alum una de 3 dosis administradas en los meses 0, 1 y 6.

Las características iniciales de los pacientes de ambos grupos de tratamiento estaban equilibradas por lo que se refiere a la edad, el sexo, la raza, el origen étnico y el índice de masa corporal (IMC). En el análisis combinado de los tres ensayos, la edad media de los pacientes de los grupos tratados con HEPLISAV B y con HepB-alum fue de 49,3 y 49,4 años, respectivamente, y el porcentaje de mujeres participantes en los grupos tratados con HEPLISAV B y con HepB-alum fue del 50,8 % y el 51,5 %, respectivamente.

Los ensayos evaluaron la tasa de seroprotección (SPR por sus siglas en inglés): porcentaje de personas vacunadas cuyos niveles de anticuerpos anti-HBs después de la vacunación eran ≥ 10 mIU/ml tras la segunda dosis de HEPLISAV B en comparación con la tercera dosis de HepB-alum. La SPR y el valor máximo de la media geométrica de las concentraciones (GMC por sus siglas en inglés) fueron significativamente mayores después de la pauta de 2 dosis de HEPLISAV B comparado con la pauta de 3 dosis de HepB-alum (el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % relativo a la diferencia de SPR entre HEPLISAV B y HepB-alum fue superior al 0 %; el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % relativo al cociente de GMC entre HEPLISAV B y HepB-alum fue superior a 1) en los tres ensayos (tabla 1, tabla 2).

Tabla 1 Comparación de las tasas de seroprotección entre HEPLISAV B y HepB-alum en las semanas de punto máximo de los ensayos HBV-23, HBV-16 y HBV-10 combinados (análisis de la población por intención de tratar)

HEPLISAV B		HepB-alum			Diferencia
N	n	SPR (%) (IC del 95 %)		(HEPLISAV B - HepB-alum) (IC del 95 %)	
8 701	8 327	95,7 (95,3-96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2-80,8)
				16,2 (14,8-17,6)	

N = número de sujetos evaluables; n = número de sujetos seroprotegidos; SPR = tasa de seroprotección, IC = intervalo de confianza.

La seroprotección se define como un nivel de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

La comparación de las semanas de punto máximo corresponde a la semana 24 para HEPLISAV B y la semana 28 para HepB-alum.

Los intervalos de confianza relativos a las tasas de seroprotección se calcularon mediante el método binomial de Clopper-Pearson.

Los intervalos de confianza relativos a las diferencias entre grupos de tratamiento se calcularon mediante el método de Miettinen y Nurminen sin estratificación.

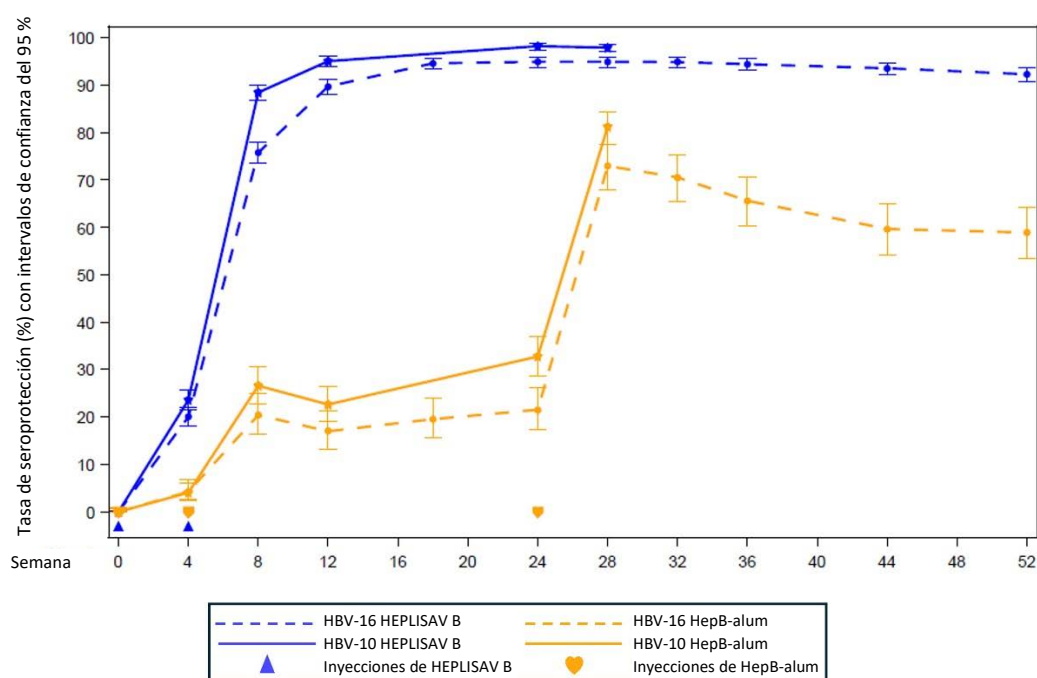
Tabla 2 Comparación de los valores máximos de la media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs entre HEPLISAV B y HepB-alum en los ensayos HBV-23, HBV-16 y HBV-10 combinados (análisis de la población por intención de tratar)

HEPLISAV B		HepB-alum		Cociente de GMC
N	GMC (IC del 95 %)	N	GMC (IC del 95 %)	(HEPLISAV B - HepB-alum) (IC del 95 %)
8 701	329,1 (317,1 - 341,5)	3 642	262,3 (236,4 - 291,1)	1,3 (1,1 - 1,4)

La semana de punto máximo para HEPLISAV B es la semana 24. La semana de punto máximo para HepB-alum es la semana 28.

Se recogieron los resultados de SPR en todas las visitas de dos los ensayos pivotaes: el estudio HBV-10 (semanas 4 a 28) y el HBV-16 (semanas 4 a 52). HEPLISAV B indujo tasas SPR significativamente mayores que HepB-alum en todas las visitas de ambos ensayos (figura 1).

Figura 1 Tasas de seroprotección por visita en los ensayos HBV-16 y HBV-10 (población según protocolo)



En los tres ensayos, las SPR inducidas por HEPLISAV B fueron significativamente mayores en comparación con HepB-alum en los sujetos adultos de mayor edad, los hombres, los individuos obesos, los fumadores y los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (tabla 3).

Tabla 3 Comparación de las tasas de seroprotección por categorías entre HEPLISAV B y HepB-alum en las semanas de punto máximo de los ensayos HBV-23, HBV-16 y HBV-10 combinados (análisis de la población por intención de tratar)

Categoría	HEPLISAV B			HepB-alum			Diferencia (HEPLISAV B - HepB-alum) (IC del 95 %)
	N	n	SPR (%) (IC del 95 %)	N	n	SPR (%) (IC del 95 %)	
Todos los sujetos	8 701	8 327	95,7 (95,3-96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2-80,8)	16,2 (14,8-17,6)
Grupo de edad (años)							
18-29	527	526	99,8 (98,9-100)	211	196	92,9 (88,5-96)	6,9 (4,1-11,2)
30-39	1 239	1 227	99 (98,3-99,5)	545	483	88,6 (85,7-91,2)	10,4 (7,9-13,4)
40-49	2 377	2 310	97,2 (96,4-97,8)	963	771	80,1 (77,4-82,5)	17,1 (14,6-19,8)
50-59	2 712	2 578	95,1 (94,2-95,8)	1 120	872	77,9 (75,3-80,3)	17,2 (14,7-19,8)
≥ 60	1 846	1 686	91,3 (90-92,6)	804	576	71,6 (68,4-74,7)	19,7 (16,4-23,1)
Sexo							
Hombre	4 274	4 055	94,9 (94,2-95,5)	1 765	1 361	77,1 (75,1-79,1)	17,8 (15,7-19,9)
Mujer	4 427	4 272	96,5 (95,9-97)	1 878	1 537	81,8 (80-83,6)	14,7 (12,9-16,5)
Intervalo de IMC							
< 30 kg/m ²	4 904	4 728	96,4 (95,9-96,9)	2 069	1 756	84,9 (83,3-86,4)	11,5 (10-13,2)
≥ 30 kg/m ²	3 789	3 591	94,8 (94-95,5)	1 570	1 140	72,6 (70,3-74,8)	22,2 (19,9-24,5)

Condición de fumador							
Fumador	2 634	2 538	96,4 (95,6-97)	1 130	852	75,4 (72,8-77,9)	21 (18,4-23,6)
No fumador	6 067	5 789	95,4 (94,9-95,9)	2 513	2 046	81,4 (79,8-82,9)	14 (12,4-15,7)
Condición de diabetes mellitus tipo 2 y grupo de edad							
Con DT2	38	37	97,4 (86,2-99,9)	16	12	75 (47,6-92,7)	22,4 (5,1-47,5)
20-39							
40-49	163	151	92,6 (87,5-96,1)	67	49	73,1 (60,9-83,2)	19,5 (9,2-31,7)
50-59	334	303	90,7 (87,1-93,6)	160	108	67,5 (59,7-74,7)	23,2 (15,6-31,4)
≥ 60	377	320	84,9 (80,9-88,3)	165	97	58,8 (50,9-66,4)	26,1 (17,9-34,5)

IMC = índice de masa corporal; IC = intervalo de confianza; N = número de sujetos evaluables; n = número de sujetos seroprotegidos; SPR = tasa de seroprotección, DT2 = diabetes mellitus tipo 2. La seroprotección se define como un nivel de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml. La comparación de las semanas de punto máximo corresponde a la semana 24 para HEPLISAV B y la semana 28 para HepB-alum. Los intervalos de confianza relativos a las tasas de seroprotección se calcularon mediante el método binomial de Clopper-Pearson. Los intervalos de confianza relativos a las diferencias entre grupos de tratamiento se calcularon mediante el método de Miettinen y Nurminen sin estratificación.

Hemodiálisis

En un ensayo en fase I abierto y multicéntrico con un único grupo de 119 adultos con nefropatía terminal en hemodiálisis, los participantes recibieron una pauta de 4 dosis de HEPLISAV B a los 0, 1, 2 y 4 meses. La edad media era de 59,9 años y había un 60,5 % de hombres y un 39,5 % de mujeres.

El análisis principal evaluó la SPR 5 meses después de la primera dosis de HEPLISAV B. En los 75 participantes que recibieron las 4 dosis de HEPLISAV B, la SPR fue del 89,3 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 80,1 %, 95,3 %). En los análisis secundarios, el 81,3 % (IC del 95 %: 70,7 %, 89,4 %) de los sujetos presentaban una concentración de anti-HBs ≥ 100 mUI/ml. La media geométrica de la concentración de anti-HBs era de 1 061,8 mUI/ml (IC del 95 %: 547,2, 2 060,2).

En un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que participaron 116 sujetos adultos con IRC dependientes de hemodiálisis que no habían respondido a una vacunación contra la hepatitis B anterior, los sujetos recibieron una vacunación de refuerzo consistente en 1 dosis de HEPLISAV B o HepB-AS04C, o 1 dosis doble de HepB-alum.

La SPR obtenida en la semana 4 fue superior en el grupo tratado con HEPLISAV B (42,1 % n = 16/38) en comparación con los grupos tratados con HepB-alum (18,9 %, n = 7/37) y con HepB-AS04C (29,3 %, n = 12/41). La TSP obtenida en la semana 12 fue del 24,3 % (n = 9/37) en el grupo tratado con HEPLISAV B, del 13,9 % (n = 5/36) en el grupo tratado con HepB-alum y del 26,8 % (n = 11/41) en el grupo tratado con HepB-AS04C.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con HEPLISAV B en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de la infección por el virus de la hepatitis B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Fosfato disódico dodecahidratado
Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

Para los adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de ensayos de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior con el objetivo de protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón para la punta (caucho sintético mezcla de isopreno y bromobutilo) y un pistón para el émbolo (caucho de clorobutilo). Ni el tapón para la punta ni el pistón de la jeringa precargada contienen látex de caucho natural.

Tamaños de envase de 1 y 5 jeringas precargadas sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

HEPLISAV B es un líquido de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a amarillo pálido que debe estar esencialmente exento de partículas visibles. No se debe administrar si su aspecto es distinto.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

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

Fecha de la primera autorización: 18/febrero/ 2021
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Alemania

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web de la Agencia Europea de Medicamentos.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

1 jeringa precargada sin aguja
5 jeringas precargadas sin aguja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HEPLISAV B 20 microgramos solución inyectable en jeringa precargada
Vacuna contra la hepatitis B (ADN recombinante, adyuvada)
Para uso en adultos

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis (0,5 ml) contiene:
20 microgramos de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B potenciado con
3 000 microgramos de adyuvante CpG 1 018.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, fosfato disódico dodecahidratado, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables. Ver el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
5 jeringas precargadas sin aguja
1 jeringa precargada sin aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlas de la luz.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior con el objetivo de protegerla de la luz.

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

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

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Alemania

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

13. NÚMERO DE LOTE

LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

Etiqueta de jeringa precargada

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

HEPLISAV B
Inyección de 20 mcg
Vacuna contra la hepatitis B

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IM

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Una dosis (0,5 ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

HEPLISAV B 20 microgramos solución inyectable en jeringuilla precargada

Vacuna contra la hepatitis B (ADN recombinante, adyuvada)

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es HEPLISAV B y para qué se utiliza

HEPLISAV B es una vacuna que se utiliza en adultos mayores de 18 años de edad para la protección contra la infección por el virus de la hepatitis B.

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

¿Qué es la hepatitis B?

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

Cómo funciona HEPLISAV B

Cuando una persona recibe la vacuna HEPLISAV B, esta ayuda a las defensas naturales del cuerpo (el sistema inmunitario) a producir elementos de protección específicos (los anticuerpos) contra el virus de la hepatitis B.

- HEPLISAV B contiene un adyuvante, una sustancia que mejora la producción de anticuerpos por parte del organismo y promueve una protección más prolongada.
- Para proporcionar una protección completa frente a la hepatitis B se requiere una serie de dos inyecciones de HEPLISAV B.
- HEPLISAV B no está indicado para tratar a las personas ya infectadas por el virus de la hepatitis B, incluidas las personas infectadas por este virus y que se han convertido en portadoras de la infección.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir HEPLISAV B

No debe recibir HEPLISAV B:

- Si es alérgico a alguno de los componentes de esta vacuna, incluidas las levaduras (incluidos en la sección 6). Los síntomas de una reacción alérgica comprenden, entre otros, prurito, erupción cutánea, dificultad para respirar e inflamación de la cara o la lengua.
- Si ha presentado en el pasado una reacción alérgica repentina potencialmente mortal después de haber recibido HEPLISAV B.

No se debe administrar HEPLISAV B si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de la vacunación con HEPLISAV B.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir HEPLISAV B:

- Si tiene alergia a alguno de los componentes de HEPLISAV B (ver sección 6).
- Si ha experimentado en el pasado algún problema de salud tras haber recibido una vacuna.
- Se puede producir un desmayo después, o incluso antes, de cualquier inyección. Por lo tanto, informe al médico, farmacéutico o enfermero si se ha desmayado anteriormente a causa de una inyección.
- Si no se encuentra bien y tiene fiebre elevada, el médico, farmacéutico o enfermero aplazará la vacunación hasta que se sienta mejor. Una infección leve como, por ejemplo, un resfriado, no debería ser un problema, pero el médico, farmacéutico o enfermero decidirá si sigue considerando apropiado realizar la vacunación.

Si está en diálisis por un problema de riñón o si su sistema inmunitario se encuentra debilitado, es posible que el médico deba realizar un análisis de sangre para comprobar si el efecto de la vacunación ha sido suficiente para protegerle frente a la hepatitis B.

HEPLISAV B no le protege contra otras infecciones del hígado como las hepatitis A, C y E.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que HEPLISAV B no proteja a todas las personas vacunadas.

Si no está seguro de si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de recibir HEPLISAV B.

Niños y adolescentes

Dado que el uso de HEPLISAV B en jóvenes menores de 18 años no ha sido ensayado de manera exhaustiva, no se debe administrar la vacuna en este grupo de edad.

Otros medicamentos y HEPLISAV B

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

Si HEPLISAV B se administra al mismo tiempo que una inyección de inmunoglobulinas contra la hepatitis B con el objetivo de proporcionar protección inmediata y a corto plazo contra la infección por el virus de la hepatitis B, su médico, farmacéutico o enfermero se asegurará de realizar las inyecciones en diferentes zonas del cuerpo.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Se desconoce si HEPLISAV B se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Consulte a su médico o enfermero si es necesario interrumpir la lactancia o bien evitar la vacunación con HEPLISAV B, tras considerar el beneficio de la lactancia para su hijo y el beneficio de la vacunación para usted.

Conducción y uso de máquinas

La administración de HEPLISAV B podría producirle cansancio, mareo o dolor de cabeza. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

HEPLISAV B contiene sodio y polisorbato 80

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. Este medicamento contiene 0,05 mg de polisorbato 80 en cada dosis, equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo se administra HEPLISAV B

El doctor, farmacéutico o enfermero le administrará HEPLISAV B mediante una inyección en el músculo, normalmente en el brazo.

La serie de vacunación en adultos consiste en dos inyecciones:

- La primera inyección se realiza en la fecha programada con su médico o enfermero.
- La segunda inyección tiene lugar un mes después de la primera.

En los adultos con un problema renal, incluidos quienes reciben hemodiálisis, la serie de vacunación consiste en cuatro inyecciones:

- La primera inyección tiene lugar en la fecha programada con su médico o enfermero.
- La segunda inyección tiene lugar un mes después de la primera.
- La tercera inyección tiene lugar dos meses después de la primera.
- La cuarta inyección tiene lugar cuatro meses después de la primera.

El médico le dirá si necesita inyecciones adicionales o “de refuerzo” en el futuro.

Si olvida la visita de seguimiento para recibir HEPLISAV B

Consulte a su médico para pedir otra cita.

Asegúrese de recibir todas las inyecciones o, de lo contrario, la protección no será completa. Una vez haya recibido la primera inyección de HEPLISAV B, la inyección o las inyecciones posteriores también tendrán que ser de HEPLISAV B (ningún otro tipo de vacuna contra la hepatitis B).

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

Solicite asistencia médica inmediata si desarrolla algún síntoma de reacción alérgica grave.

Estos síntomas comprenden: inflamación de la cara, hipotensión arterial, dificultad para respirar, desmayo, fiebre, rigidez articular y erupción cutánea. Estas reacciones suelen empezar poco tiempo después de la inyección.

Otros efectos adversos

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

- Dolor de cabeza
- Dolores musculares (mialgia)
- Cansancio (fatiga)
- Dolor en el lugar de la inyección
- Malestar general

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

- Inflamación en el lugar de la inyección
- Enrojecimiento en el lugar de la inyección
- Fiebre

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

- Reacciones alérgicas (incluido urticaria, erupción cutánea y picor)
- Malestar (náusea)
- Mareo (vómitos)
- Diarrea
- Dolor abdominal
- Reacciones alérgicas (urticaria, erupción cutánea, prurito)
- Picor en el lugar en el que se administró la inyección

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas)

- Mareos
- Hormigueo (parestesia)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de HEPLISAV B

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior con el objetivo de protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de HEPLISAV B

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Principios activos:

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) ^{1,2}	20 microgramos
---	----------------

¹ Potenciado con 3 000 microgramos de adyuvante CpG 1 018, un oligonucleótido formado por una secuencia de 22 nucleótidos con capacidad para activar la respuesta inmunitaria.

² Producido por tecnología del ADN recombinante en células de levadura (*Hansenula polymorpha*). Esta vacuna incluye la sustancia CpG 1 018 como adyuvante. Los adyuvantes son sustancias que se incluyen en determinadas vacunas con el objetivo de acelerar, mejorar o prolongar los efectos protectores de la vacuna.

Los demás componentes son: cloruro de sodio fosfato disódico dodecahidratado, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables (ver sección 2, “HEPLISAV B contiene sodio y polisorbato 80”).

Aspecto de HEPLISAV B y contenido del envase

HEPLISAV B es una solución de transparente a ligeramente lechosa, y de incolora a amarilla pálida, inyectable en jeringa precargada (0,5 ml).

HEPLISAV B se suministra en envases de 1 y 5 jeringas precargadas sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Alemania

Para cualquier información acerca de este medicamento, póngase en contacto con el representante local del Titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Dynavax GmbH
Tél/Tel./Тел./Τηλ/Σίμι/Puh:
+49 211 758450

Deutschland
Bavarian Nordic A/S
Tel.: +49 89 26200980

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

HEPLISAV B:

- Es un líquido de transparente a ligeramente opalescente y de incoloro a amarillo pálido que debe estar esencialmente exento de partículas visibles. Deseche el producto si su aspecto es distinto.
- Se debe inyectar por vía intramuscular (IM) en la región deltoidea en el brazo.
- No se debe inyectar en la región glútea (las nalgas).
- No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.
- No se debe administrar en sujetos con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- No se debe administrar en sujetos con enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, la presencia de una infección leve como un resfriado no es una contraindicación para la inmunización.
- No se debe mezclar con otras vacunas en la misma jeringa.

Al igual que sucede con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer del tratamiento médico y supervisión apropiados en el caso raro de que ocurra una reacción anafiláctica tras la administración de HEPLISAV B.

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