

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEPLISAV B 20 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Vaccin contre l'hépatite B (ADN recombinant, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg)^{1,2} 20 microgrammes

¹Avec adjuvant 1018 de 3 000 microgrammes de cytidine phosphoguanosine (CpG), un oligonucléotide phosphothioate (PS-ODN) de 22-mer comprenant des motifs CpG non méthylés de type ADN microbien.

²Production dans des cellules de levure (*Hansenula polymorpha*) par technologie d'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HEPLISAV B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B (VHB) chez l'adulte de 18 ans et plus.

L'utilisation de HEPLISAV B doit être conforme aux recommandations officielles.

Il est à prévoir que l'hépatite D soit également évitée via l'immunisation par HEPLISAV B, car l'hépatite D (causée par l'agent delta) ne survient pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Le vaccin est administré par voie intramusculaire.

Primo-vaccination:

Adultes : Deux doses de 0,5 ml chacune : une dose initiale suivie d'une deuxième dose 1 mois plus tard.

Adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min), y compris les patients sous hémodialyse : Quatre doses de 0,5 ml chacune : une dose initiale suivie d'une deuxième dose 1 mois plus tard, d'une troisième dose 2 mois après la dose initiale, et d'une quatrième dose 4 mois après la dose initiale.

Dose de rappel

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Les sujets immunodéprimés ou présentant une insuffisance rénale chronique peuvent nécessiter une dose de rappel.

Une dose de rappel de 0,5 ml doit être administrée lorsque les niveaux d'anticorps diminuent en-dessous des taux recommandés. Voir rubrique 4.4.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Voir rubrique 5.1.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de HEPLISAV B chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

HEPLISAV B doit être injecté par voie intramusculaire (IM) dans la région deltoïdienne. Il convient d'éviter toute injection dans la région fessière.

4.3 Contre-indications

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

Réaction allergique grave, telle qu'une anaphylaxie, après l'administration d'une dose antérieure de tout vaccin contre l'hépatite B.

Hypersensibilité à la levure.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

HEPLISAV B ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermale.

Comme avec tous les vaccins injectables, une surveillance et un traitement médical adéquats doivent être rapidement disponibles en cas de réaction anaphylactique rare suite à l'administration du vaccin.

Comme avec les autres vaccins, l'administration de HEPLISAV B doit être reportée chez les personnes souffrant d'une affection fébrile grave et aiguë. La présence d'une infection mineure n'est cependant pas une contre-indication pour l'immunisation.

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

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

En raison de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible que des infections par le VHB non reconnues soient présentes au moment de l'immunisation. HEPLISAV B ne peut pas empêcher l'infection au VHB dans de tels cas.

HEPLISAV B n'empêche pas l'infection due à d'autres pathogènes connus pour infecter le foie, tels que les virus de l'hépatite A, de l'hépatite C et de l'hépatite E.

Les données relatives à la réponse immunitaire à HEPLISAV B chez les personnes n'ayant pas présenté de réponse immunitaire protectrice avec un autre vaccin contre l'hépatite B sont très limitées.

Immunodéficience

Les personnes immunodéprimées peuvent avoir une réponse immunitaire diminuée à HEPLISAV B. Les données disponibles sont très limitées pour la population immunodéprimée. Il convient de veiller tout particulièrement à ce qu'un niveau d'anticorps protecteurs soit maintenu conformément aux recommandations et directives nationales. Voir rubrique 4.2.

Les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou d'une infection par le VIH ou porteurs de l'hépatite C ne doivent pas être exclus de la vaccination contre l'hépatite B. Le vaccin peut être conseillé car l'infection par le VHB peut être grave chez ces patients: la vaccination avec HEPLISAV B doit donc être envisagée au cas par cas par le médecin.

Insuffisance rénale

Étant donné que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) en pré-hémodialyse ou recevant une hémodialyse présentent particulièrement un risque d'exposition au VHB et présentent un risque plus élevé d'être infectés de façon chronique, il convient de veiller à ce qu'un taux d'anticorps protecteurs soit maintenu conformément aux recommandations et directives nationales. Voir rubrique 4.2.

Excipients

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme il n'existe pas de données sur la co-administration de HEPLISAV B avec d'autres vaccins, l'utilisation concomitante de HEPLISAV B et d'autres vaccins n'est pas recommandée.

L'administration concomitante de HEPLISAV B et d'immunoglobulines de l'hépatite B (HBIG) n'a pas été étudiée. Cependant, lorsque HEPLISAV B est administré avec une dose standard de HBIG, les sites d'injection lors de l'administration doivent être différents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation du vaccin HEPLISAV B chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects sur la reproduction chez les humains (voir rubrique 5.3.).

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

Allaitement

On ignore si HEPLISAV B est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Il convient de décider soit d'interrompre l'allaitement, soit de s'abstenir d'être vacciné avec HEPLISAV B en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du vaccin pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de HEPLISAV B sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

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

HEPLISAV B peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » (p. ex., malaise) peuvent avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité des essais cliniques est basé sur des données provenant de 9 365 sujets, suivis dans 3 études pivots.

Dans deux études, 3 777 des 9 365 sujets ont été surveillés afin de détecter des réactions locales et systémiques après l'injection à l'aide de fiches journalières pendant une période de 7 jours à partir du jour de la vaccination. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient une douleur au niveau du point d'injection après l'injection, des maux de tête, des malaises, de la fatigue et des myalgies.

Le profil de réactogénicité de HEPLISAV B chez 119 patients sous hémodialyse était généralement comparable à celui observé chez les sujets en bonne santé.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

Très fréquents: ($\geq 1/10$)

Fréquents: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

Très rares: ($< 1/10\,000$)

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

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête ¹
	Rare	Vertiges
	Rare	Paresthésie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise ¹ , fatigue ¹ , douleur au niveau du site d'injection ¹
	Fréquent	Œdème au niveau du site d'injection, érythème au niveau du site d'injection, fièvre ¹
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection ²
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Symptômes gastro-intestinaux ³
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité ⁴
	Très rare	Anaphylaxie ²

1. Effets indésirables locaux et systémiques recueillis à l'aide de fiches journalières.

2. Effets indésirables signalés après l'autorisation.

3. Inclut les termes individuels préférés : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

4. Inclut les termes individuels préférés: urticaire, prurit et éruption cutanée.

Informations complémentaires concernant les populations particulières

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables rapportés après un surdosage étaient similaires à ceux rapportés après une administration normale du vaccin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Vaccins, vaccins viraux, vaccin contre l'hépatite, code ATC: J07BC01

Mécanisme d'action

HEPLISAV B est constitué de l'antigène de surface recombinant de l'hépatite B et de l'adjuvant CpG 1018, qui est un PS-ODN de séquence immunostimulatrice 22-mer.

HEPLISAV B induit des anticorps spécifiques contre le HBsAg (anti-HBs).

Les effets biologiques du CpG 1018 sont exercés localement au niveau du site d'injection et dans les ganglions lymphatiques drainants. Le composant adjuvant CpG 1018 de HEPLISAV B a les effets suivants : (1) active les cellules dendritiques plasmacytoides (pDC) par l'intermédiaire du récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires, le récepteur 9 de type Toll ; (2) convertit les pDC en cellules présentatrices d'antigène hautement efficaces qui présentent l'Ag HBs produit aux cellules T CD4+ ; et (3) favorise la différenciation des lymphocytes T Th1 par la production d'IFN-alpha et d'IL-12. Cette activation induit une réponse en anticorps élevée et durable, probablement en raison de la production rapide en grands nombres de plasmocytes sécrétant des anti-HBs et de lymphocytes B mémoires et lymphocytes T contre le HBsAg.

Réponses immunitaires au HEPLISAV B

Aucun essai d'efficacité n'a été mené en raison de l'application des corrélations immunitaires bien établies de la protection à la réponse immunitaire (concentrations en anti-HBs ≥ 10 mUI/ml corrélées à la protection contre l'infection par le VHB). L'immunogénicité de HEPLISAV B a été évaluée dans 3 essais cliniques de phase 3, randomisés, contrôlés, avec observateurs à l'aveugle, multicentriques (HBV-10 avec randomisation 3:1, HBV-16 avec randomisation 4:1 et HBV-23 avec randomisation 2:1) dans lesquels 9 365 adultes âgés de 18 à 70 ans ont reçu HEPLISAV B, et 3 867 adultes ont reçu un vaccin contre l'hépatite B (Engerix-B 20 mcg HBsAg). HEPLISAV B a été administré en 2 doses à 0 et 1 mois et Engerix-B a été administré en utilisant un schéma de 3 doses à 0, 1 et 6 mois.

Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les groupes recevant un traitement en termes d'âge, de sexe, de race, d'origine ethnique et d'indice de masse corporelle (IMC). Dans l'analyse des données regroupées incluant les 3 études, l'âge moyen était respectivement de 49,3 et 49,4 dans les groupes HEPLISAV B et Engerix-B, et il y avait respectivement 50,8 % et 51,5 % de femmes participantes ayant reçu HEPLISAV B et Engerix-B.

Les essais ont évalué les taux de séroprotection (TSP: pourcentage de personnes vaccinées dont les taux d'anticorps anti-HBs étaient ≥ 10 mUI/ml après vaccination) après la seconde dose de HEPLISAV B, comparés aux taux après la troisième dose d'Engerix-B. Le TSP et le pic de la concentration moyenne géométrique (CMG) après un schéma de 2 doses de HEPLISAV B étaient statistiquement très supérieurs à celui d'un schéma de 3 doses d'Engerix-B (limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la différence entre les TSP de HEPLISAV B et Engerix-B supérieure à 0 % ; limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % du ratio de CMG entre HEPLISAV B et Engerix-B supérieur à 1,0) dans les 3 essais (tableau 1, tableau 2).

Tableau 1 Comparaison des taux de séroprotection entre HEPLISAV B et Engerix-B au cours des semaines de pic dans les essais groupés HBV-23, HBV-16 et HBV-10 (population en intention de traiter modifiée)

HEPLISAV B		Engerix-B			Différence	
N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC à 95 %)
8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)

N = nombre de sujets évaluables; n = nombre de sujets séroprotégés; TSP = taux de séroprotection, IC = intervalle de confiance.

La séroprotection est définie comme: anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

La comparaison des semaines de pic concerne la semaine 24 pour HEPLISAV B et la semaine 28 pour Engerix-B.

Les intervalles de confiance des taux de séroprotection sont calculés à l'aide de la méthode bilatérale de Clopper-Pearson.

HEPLISAV B			Engerix-B			Différence
N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC à 95 %)

L'intervalle de confiance sur la différence entre les groupes de traitement est calculé à l'aide de la méthode Miettinen et Nurminen sans stratification.

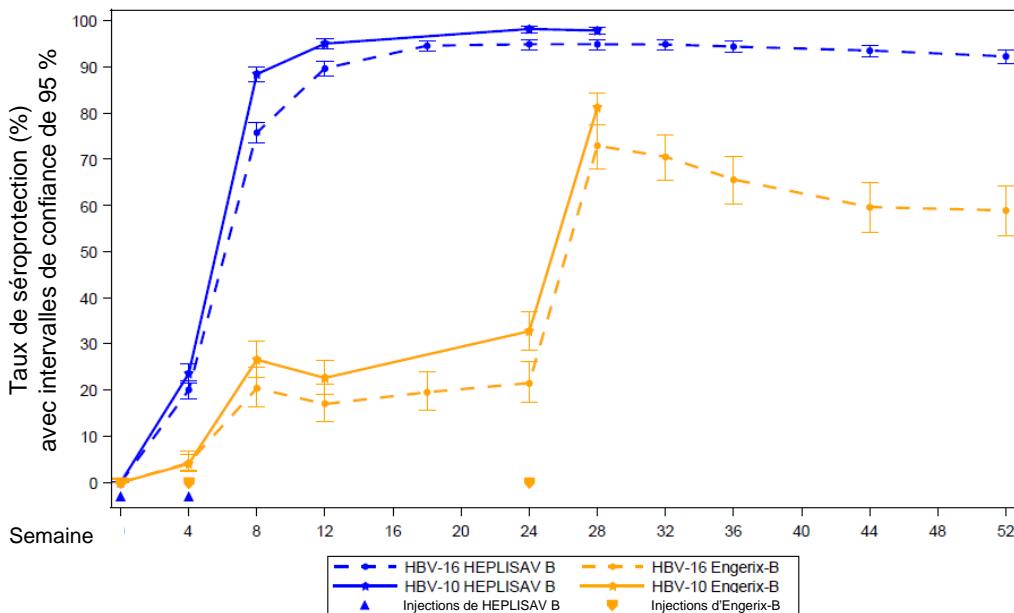
Tableau 2 Comparaison des concentrations moyennes géométriques anti-HBs au cours des semaines de pic entre HEPLISAV B et Engerix-B dans les essais groupés HBV-23, HBV-16 et HBV-10 (population en intention de traiter modifiée)

HEPLISAV B		Engerix-B		Ratio de CMG
N	CMG (IC à 95 %)	N	CMG (IC à 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC à 95 %)
8701	329,1 (317,1 - 341,5)	3642	262,3 (236,4 - 291,1)	1,3 (1,1 - 1,4)

La semaine de pic pour HEPLISAV B est la semaine 24. La semaine de pic pour Engerix-B est la semaine 28.

Les résultats de TSP ont été collectés lors de chaque visite d'étude dans deux des études pivots, HBV-10 (semaines 4 à 28) et HBV-16 (semaines 4 à 52). HEPLISAV B a induit des TSP significativement supérieurs à ceux d'Engerix-B dans l'ensemble des visites d'étude dans les deux études (figure 1).

Figure 1 Taux de séroprotection lors des visites dans les essais HBV-16 et HBV-10 (population traitée selon le protocole)



Dans les trois études, les TSP induits par HEPLISAV B étaient statistiquement supérieurs à ceux induits par Engerix-B chez les adultes plus âgés, les hommes, les personnes obèses, les fumeurs et les sujets atteints de diabète sucré de type 2 (Tableau 3).

Tableau 3 Comparaison des taux de séroprotection entre HEPLISAV B et Engerix-B lors des semaines de pic par catégorie dans les essais groupés HBV-23, HBV-16 et HBV-10 (population en intention de traiter modifiée)

Catégorie	HEPLISAV B			Engerix-B			Différence
	N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	N	n	TSP (%) (IC à 95 %)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (IC à 95 %)
Tous les sujets	8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)

Tranche d'âge (années)							
18 - 29	527	526	99,8 (98,9 - 100,0)	211	196	92,9 (88,5 - 96,0)	6,9 (4,1 - 11,2)
30 - 39	1239	1227	99,0 (98,3 - 99,5)	545	483	88,6 (85,7 - 91,2)	10,4 (7,9 - 13,4)
40 - 49	2377	2310	97,2 (96,4 - 97,8)	963	771	80,1 (77,4 - 82,5)	17,1 (14,6 - 19,8)
50 - 59	2712	2578	95,1 (94,2 - 95,8)	1120	872	77,9 (75,3 - 80,3)	17,2 (14,7 - 19,8)
≥ 60	1846	1686	91,3 (90,0 - 92,6)	804	576	71,6 (68,4 - 74,7)	19,7 (16,4 - 23,1)
Sexe							
Masculin	4274	4055	94,9 (94,2 - 95,5)	1765	1361	77,1 (75,1 - 79,1)	17,8 (15,7 - 19,9)
Féminin	4427	4272	96,5 (95,9 - 97,0)	1878	1537	81,8 (80,0 - 83,6)	14,7 (12,9 - 16,5)
Catégorie d'IMC							
< 30 kg/m ²	4904	4728	96,4 (95,9 - 96,9)	2069	1756	84,9 (83,3 - 86,4)	11,5 (10,0 - 13,2)
≥ 30 kg/m ²	3789	3591	94,8 (94,0 - 95,5)	1570	1140	72,6 (70,3 - 74,8)	22,2 (19,9 - 24,5)
Usage du tabac							
Fumeur	2634	2538	96,4 (95,6 - 97,0)	1130	852	75,4 (72,8 - 77,9)	21,0 (18,4 - 23,6)
Non-fumeur	6067	5789	95,4 (94,9 - 95,9)	2513	2046	81,4 (79,8 - 82,9)	14,0 (12,4 - 15,7)
Statut du diabète de type 2 et groupe d'âge (années)							
Avec DT2 20 - 39	38	37	97,4 (86,2 - 99,9)	16	12	75,0 (47,6 - 92,7)	22,4 (5,1 - 47,5)
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 = indice de masse corporelle; IC = intervalle de confiance; N = nombre de sujets évaluables; n = nombre de sujets séroprotégés; TSP = taux de séroprotection; DT2 = diabète de type 2.

La séroprotection est définie comme: anti-HBs = 10 mUI/ml.

La comparaison des semaines de pic concerne la semaine 24 pour HEPLISAV B et la semaine 28 pour Engerix-B.

Les intervalles de confiance des taux de séroprotection sont calculés à l'aide de la méthode bilatérale de Clopper-Pearson.

L'intervalle de confiance sur la différence entre les groupes de traitement est calculé à l'aide de la méthode Miettinen et Nurminen sans stratification

Hémodialyse

Dans une étude multicentrique de phase 1, en ouvert, à bras unique incluant 119 adultes atteints d'une maladie rénale en phase terminale sous hémodialyse, les participants ont reçu un schéma thérapeutique de 4 dose de HEPLISAV B à 0, 1, 2, et 4 mois. L'âge moyen était de 59,9 ans, et 60 % étaient des hommes, et 39,5 % des femmes.

L'analyse principale évaluait le TSP 5 mois après la première dose de HEPLISAV B. Chez 75 participants qui avaient reçu la totalité des 4 doses de HEPLISAV B, le TSP était de 89,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 80,1 %, 95,3 %). Dans les analyses secondaires, 81,3 % (IC à 95 % : 70,7 %, 89,4 %) des patients présentaient une concentration anti-HAB ≥100 mUI/ml. La concentration moyenne géométrique des anti-HB étant de 1 061,8 mUI/ml (IC à 95 % : 547,2, 2 060,2).

Dans une étude multicentrique de phase 3, randomisée, ouverte, incluant 116 sujets adultes atteints d'IRC nécessitant une hémodialyse, qui n'avaient pas répondu à une vaccination précédente contre l'hépatite B, les participants ont reçu une dose de rappel de HEPLISAV B ou Fendrix ou une double dose de rappel d'Engerix-B.

Le TSP au cours de la 4^e semaine dans le groupe HEPLISAV B (42,1 % n = 16/38) était supérieur au TSP du groupe Engerix-B (18,9 %, n = 7/37) et du groupe Fendrix (29,3 %, n = 12/41). À la 12^e semaine, le TSP était de 24,3 % (n = 9/37) dans le groupe HEPLISAV B, de 13,9 % (n = 5/36) dans le groupe Engerix-B et de 26,8 % (n = 11/41) dans le groupe Fendrix.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec HEPLISAV B dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Insuffisance rénale

L'adjvant CpG 1018 est éliminé du plasma dans les 24 heures chez les adultes présentant une insuffisance rénale, après une dose unique de 3 000 microgrammes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- chlorure de sodium
- phosphate disodique dodécahydraté
- dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
- polysorbate 80 (E 433)
- eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir la rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur de façon à la protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon d'aiguille (mélange en caoutchouc isoprène-bromobutyle synthétique) et d'un bouchon de piston (caoutchouc chlorobutyle). Le capuchon et bouchon de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex naturel en caoutchouc.

Boîtes de 1 et 5 seringues préremplies sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

HEPLISAV B est un liquide transparent à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune et devrait être essentiellement exempt de particules visibles. Ne pas administrer si son apparence est différente.

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

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

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Allemagne

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

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

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

Date de première autorisation : 18 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

• **Libération officielle des lots**

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

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

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

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

Le titulaire doit soumettre le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1 seringue préremplie sans aiguille
5 seringues préremplies sans aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HEPLISAV B 20 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Vaccin contre l'hépatite B (ADN recombinant, avec adjuvant)
Réservé à l'adulte

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

1 dose (0,5 ml) contient:
20 microgrammes d'antigène de surface de l'hépatite B avec adjuvant de 3 000 microgrammes de CpG 1018.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Phosphate disodique dodécahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
5 seringues préremplies sans aiguille
1 seringue préremplie sans aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation par voie intramusculaire (IM)
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur de façon à les protéger de la lumière.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur de façon à la protéger de la lumière.

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

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Allemagne

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette pour seringue préremplie

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

HEPLISAV B
20 mcg, injection
Vaccin contre l'hépatite B

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

HEPLISAV B, 20 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie

Vaccin contre l'hépatite B (ADN recombinant, avec adjuvant)

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

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

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

Que contient cette notice?

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

1. Qu'est-ce que HEPLISAV B et dans quel cas est-il utilisé ?

HEPLISAV B est un vaccin destiné aux adultes de 18 ans et plus en prévention de l'infection par le virus de l'hépatite B.

HEPLISAV B peut également protéger contre l'hépatite D qui ne survient que chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite B.

Qu'est-ce que l'hépatite B?

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

Comment HEPLISAV B agit-il?

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

- HEPLISAV B contient un adjuvant, une substance qui améliore la production d'anticorps par le corps et qui prolonge la durée de protection.
- Il est nécessaire de procéder à deux injections de HEPLISAV B pour assurer une protection complète contre l'hépatite B.
- HEPLISAV B n'est pas utilisé pour le traitement d'une personne déjà infectée par le virus de l'hépatite B, y compris des personnes infectées par le virus de l'hépatite B et qui sont devenues porteuses de l'infection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre HEPLISAV B ?

HEPLISAV B ne doit pas être administré:

- Si vous êtes allergique à l'un des composants de ce vaccin, y compris la levure (mentionnés dans la rubrique 6). Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre une démangeaison de la peau, des éruptions, un essoufflement et un gonflement du visage ou de la langue.
- Si vous avez présenté une réaction allergique soudaine menaçant le pronostic vital après avoir reçu HEPLISAV B dans le passé.

Ne prenez jamais HEPLISAV B si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. Vérifiez auprès de votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère avant de vous faire vacciner avec HEPLISAV B en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère avant de recevoir HEPLISAV B:

- Si vous êtes allergique à l'un des composants de HEPLISAV B (voir rubrique 6).
- Si vous avez eu un problème de santé à la suite d'un vaccin par le passé.
- Les événouissements peuvent se produire après, voire avant, toute injection. Par conséquent, informez votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère si vous vous êtes évanoui(e) lors d'une injection précédente.
- Si vous souffrez d'une forte fièvre, votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère retardera la vaccination jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection mineure, telle qu'un rhume, ne devrait pas être problématique. Cependant, votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère décidera si vous pouvez quand même être vacciné.

Si vous êtes sous dialyse pour soigner un problème rénal ou si votre système immunitaire est affaibli, votre médecin devra peut-être vous faire une prise de sang pour vérifier que la vaccination a bien fonctionné et vous protège contre l'hépatite B.

HEPLISAV B ne vous protège pas contre d'autres infections hépatiques telles que les hépatites A, C et E.

Comme pour tout vaccin, HEPLISAV B peut ne pas protéger toutes les personnes vaccinées. Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces affections s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère avant de recevoir HEPLISAV B.

Enfants et adolescents

Dans la mesure où HEPLISAV B n'a pas entièrement été testé chez les jeunes de moins de 18 ans, il ne doit pas être utilisé dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et HEPLISAV B

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

Si HEPLISAV B est administré en même temps qu'une injection d'«immuno-globulines» de l'hépatite B, qui serait administrée pour fournir une protection immédiate à court terme contre une infection par le virus de l'hépatite B, votre médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère veillera à ce que les deux injections soient effectuées à deux endroits différents du corps.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

On ignore si le HEPLISAV B est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Parlez avec votre médecin ou infirmier/ère de la décision soit d'interrompre l'allaitement, soit de vous abstenir d'être vaccinée au moyen de HEPLISAV B en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant au regard du bénéfice du vaccin pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous ressentiez une sensation de fatigue ou des maux de tête après avoir reçu HEPLISAV B. Dans ce cas, veuillez ne pas conduire ni utiliser d'outils ou de machines.

HEPLISAV B contient du sodium

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

3. Comment HEPLISAV B est-il administré?

Le médecin, <pharmacien> ou infirmier/ère administrera HEPLISAV B par injection dans votre muscle, généralement dans la partie supérieure du bras.

Chez les adultes, le schéma de vaccination consiste en 2 injections:

- La première injection doit être effectuée à une date convenue avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
- La deuxième injection, 1 mois après la première injection.

Chez les adultes souffrant d'un problème rénal, y compris ceux recevant une hémodialyse, le schéma de vaccination consiste en 4 injection :

- la première injection doit être effectuée à une date convenue avec votre médecin ou votre infirmier/ère.
- la deuxième injection, 1 mois après la première injection,
- la troisième injection, 2 mois après la première injection,
- la quatrième injection, 4 mois après la première injection.

Votre médecin vous indiquera si vous avez ultérieurement besoin d'injections de « rappel » supplémentaires.

En cas d'oubli d'une visite de rappel pour recevoir HEPLISAV B

Consultez votre médecin et prenez à nouveau rendez-vous.

Assurez-vous de recevoir toutes les injections, sans quoi vous pourriez ne pas être entièrement protégé(e). Une fois que vous avez reçu la première injection de HEPLISAV B, la(les) injection(s) suivante(s) doit/doivent également être une injection de HEPLISAV B (pas un autre type de vaccin contre l'hépatite B).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Les effets indésirables survenus pendant les essais cliniques sur HEPLISAV B étaient les suivants:

Effets indésirables graves

Très rare (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10 000)

Vous devez recevoir immédiatement un traitement si vous ressentez l'un des signes d'une réaction allergique grave.

Les signes peuvent comprendre: gonflement du visage, faible tension artérielle, difficulté à respirer, perte de conscience, fièvre, raideur articulaire et éruption cutanée. Ces réactions apparaissent en général très peu de temps après l'injection.

Autres effets indésirables

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

- Maux de tête
- Douleurs musculaires
- Sensation de fatigue
- Douleur au niveau du point d'injection
- Sensation de malaise

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- Gonflement ou rougeur au niveau du point d'injection
- Fièvre

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Envie de vomir (nausées)
- Vomissements
- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Réactions allergiques (urticaire, éruption cutanée et démangeaisons)
- Démangeaisons au point d'injection

Rare (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

- Vertiges
- Picotements

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment conserver HEPLISAV B

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

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après la mention EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

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

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur de façon à la protéger de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Composition de HEPLISAV B

Une dose (0,5 ml) contient:

Substances actives:

Antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ^{1,2}	20 microgrammes
--	-----------------

¹Adjuvant de 3 000 microgrammes de CpG 1018, un oligonucléotide de séquence immunostimulante 22-mer

²Production dans des cellules de levure (*Hansenula polymorpha*) par technologie d'ADN recombinant La substance CpG 1018 est incluse dans ce vaccin comme adjuvant. Les adjuvants sont des substances incluses dans certains vaccins visant à accélérer, à améliorer et/ou à prolonger les effets protecteurs du vaccin.

Les autres composants sont:

- chlorure de sodium
- phosphate disodique dodécahydraté
- dihydrogénophosphate de sodium dihydrate
- polysorbate 80 (E 433)
- eau pour préparations injectables

Comment se présente HEPLISAV B et contenu de l'emballage extérieur

HEPLISAV B est un liquide injectable transparent à légèrement laiteux, incolore à légèrement jaune, dans une seringue préremplie.

HEPLISAV B est disponible en boîtes de 1 et 5 seringues préremplies sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Dynavax GmbH

Eichsfelder Strasse 11

D-40595 Düsseldorf

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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, United Kingdom (Northern Ireland)
Dynavax GmbH
Tél/Tel/Тел./Tlf/Τηλ/Sími/Puh:
+49 211 758450

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

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

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

HEPLISAV B:

- est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et devrait être essentiellement exempte de particules visibles. Jeter le vaccin si son apparence est différente.
- doit être injecté par voie intramusculaire (IM) dans la région deltoïdienne du bras supérieur.
- ne doit pas être administré dans la région fessière.
- ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermale.
- ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- ne doit pas être administré à des personnes souffrant d'une affection fébrile grave et aiguë. La présence d'une infection mineure, par exemple un rhume, n'est pas une contre-indication pour l'immunisation.
- ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Comme avec tous les vaccins injectables, un traitement médical adéquat doit être rapidement disponible en cas de réactions anaphylactiques rares suite à l'administration de HEPLISAV B.

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