

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

HEPLISAV B 20 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a hepatite B (ADN recombinante, adjuvante)

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Uma dose (0,5 ml) contém:

Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg)<sup>1,2</sup> 20 microgramas

<sup>1</sup>Adjuvado com 3000 microgramas de adjuvante 1018 de citidina-fosfato-guanosina (CpG) , um oligonucleótido fosforotioato (PS-ODN) de 22 bases composto por motivos de CpG não metilados semelhantes aos do ADN microbiano

<sup>2</sup>Produzido em células de levedura (*Hansenula polymorpha*) através de tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável em seringa pré-cheia.

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

HEPLISAV B é indicada para a imunização ativa contra a infeção pelo vírus da hepatite B (VHB), causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B, em adultos com idade igual ou superior a 18 anos .

A utilização de HEPLISAV B deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

Pode esperar-se que a hepatite D também possa ser evitada pela imunização com HEPLISAV B, já que a hepatite D(causada pelo agente delta) não ocorre na ausência da infeção pelo VHB.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

#### Adultos:

A vacina é administrada por via intramuscular.

### Vacinação primária:

Adultos: Duas doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial seguida de uma segunda dose administrada 1 mês depois.

Adultos com compromisso renal grave (eGFR < 30 ml/min) incluindo doentes em hemodiálise: Quatro doses de 0,5 ml cada: uma dose inicial seguida por uma segunda dose 1 mês depois, uma terceira dose 2 meses após a dose inicial e uma quarta dose 4 meses após a dose inicial.

### *Dose de reforço*

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço. Indivíduos imunocomprometidos ou com insuficiência renal crónica podem necessitar de uma dose de reforço. Uma dose de reforço de 0,5 ml deve ser administrada quando os níveis de anticorpos descenderem abaixo dos níveis recomendados. Ver secção 4.4.

### *População idosa*

Não é necessário qualquer ajuste da dose. Ver secção 5.1.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da HEPLISAV B em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

HEPLISAV B deve ser injetada por via intramuscular (IM) na região do deltoide. Deve ser evitada a injeção na região glútea (nádegas).

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica severa, como anafilaxia, após uma dose anterior de qualquer vacina contra a hepatite B.

Hipersensibilidade à levedura.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

HEPLISAV B não deve ser administrada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deve dispor-se de tratamento e supervisão médicos apropriados, para utilização imediata, caso ocorram reações anafiláticas raras, após a administração da vacina.

Tal como acontece com qualquer outra vacina, deve adiar-se a administração de HEPLISAV B em indivíduos com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira não constitui uma contra-indicação para a imunização.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após, ou mesmo antes, de qualquer vacinação, como resposta psicogénica à injeção por seringa. Esta pode ser acompanhada por vários sinais neurológicos tais como perturbações visuais transitórias, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a recuperação. É importante que estejam estabelecidos procedimentos para evitar ferimentos decorrentes dos desmaios.

Tal como acontece com qualquer vacina, a resposta imunitária protetora pode não ser obtida em todos os indivíduos vacinados.

Devido ao longo período de incubação da hepatite B, é possível que a infeção por VHB não diagnosticada esteja presente no momento da imunização. HEPLISAV B pode não prevenir a infeção por VHB nestes casos.

HEPLISAV B não irá impedir a infeção causada por outros agentes patogénicos conhecidos capazes de infetar o fígado, como os vírus da hepatite A, hepatite C e hepatite E.

Existem dados muito limitados quanto à resposta imunológica a HEPLISAV B em indivíduos que não desenvolveram uma resposta imunológica protetora a outra vacina contra a hepatite B.

#### Imunodeficiência

Indivíduos imunocomprometidos podem ter uma resposta imunológica diminuída a HEPLISAV B. Os dados referentes à população imunocomprometida são muito limitados. Deve ter-se o cuidado de garantir que se mantém um nível de anticorpos de proteção, de acordo com o definido pelas recomendações e normas orientadoras nacionais. Ver secção 4.2.

Doentes com doença hepática crónica ou com infeção pelo VIH ou portadores de hepatite C não devem ser excluídos da vacinação contra a hepatite B. A vacina pode ser aconselhada, uma vez que a infeção pelo VHB pode ser grave nestes doentes: a vacinação com HEPLISAV B deve, por conseguinte, ser considerada caso a caso pelo médico.

#### Compromisso renal

Dado que os doentes com Doença renal crónica (DRC) em pré-hemodiálise ou em hemodiálise estão particularmente em risco de exposição ao VHB e têm um risco mais elevado de ficarem cronicamente infetados, deve ter-se o cuidado de garantir que se mantém um nível de anticorpos de proteção, de acordo com o definido pelas recomendações e normas orientadoras. Ver secção 4.2.

#### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Uma vez que não existem dados sobre a coadministração de HEPLISAV B com outras vacinas, pelo que a utilização concomitante de HEPLISAV B com outras vacinas não é recomendada.

A administração concomitante de HEPLISAV B com imunoglobulina da hepatite B (IgHB) não foi estudada. Contudo, em circunstâncias em que HEPLISAV B é administrada com uma dose padrão de IgHB, estas devem ser administradas em locais de injeção separados.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da vacina HEPLISAV B em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A vacinação durante a gravidez só deve ser realizada se a relação risco-benefício a nível individual superar os possíveis riscos para o feto.

#### Amamentação

Desconhece-se se a vacina HEPLISAV B é excretada no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da vacinação com HEPLISAV B tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da vacinação para a mulher.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da vacina HEPLISAV B na fertilidade humana.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

HEPLISAV B pode ter uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 "Efeitos indesejáveis" (por exemplo, mal-estar) podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança:

O perfil de segurança dos ensaios clínicos baseia-se em dados de 9365 indivíduos seguidos em 3 estudos principais.

Em dois estudos, 3777 dos 9365 indivíduos foram monitorizados quanto a reações locais e sistémicas pós-injeção com recurso a cartões diários durante um período de 7 dias a contar do dia da vacinação. As reações adversas pós-injeção mais frequentemente observadas foram dor no local de injeção, cefaleia, mal-estar, fadiga e mialgia.

O perfil de reatogenicidade de HEPLISAV B em 119 indivíduos em hemodiálise foi comparável, em geral, ao perfil observado em indivíduos saudáveis.

#### Lista em tabela das reações adversas

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma:

Muito frequentes: ( $\geq 1/10$ )

Frequentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Pouco frequentes: ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raros: ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ )

Muito raros: ( $\geq 1/10\ 000$ )

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia <sup>1</sup>
	Raros	Tonturas
	Raros	Parestesia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Mialgia <sup>1</sup>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Mal-estar <sup>1</sup> , fadiga <sup>1</sup> , dor no local de injeção <sup>1</sup>
	Frequentes	Inchaço no local de injeção, eritema no local de injeção, febre <sup>1</sup>
	Pouco frequentes	Prurido no local da injeção <sup>2</sup>
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Sintomas gastrointestinais <sup>3</sup>
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade <sup>4</sup>
	Muito raras	Anafilaxia <sup>2</sup>

1. Reações adversas locais e sistêmicas recolhidas através de cartões diários.
2. Reações adversas notificadas após a autorização.
3. Inclui os termos individuais preferenciais náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal.
4. Inclui os termos individuais preferenciais urticária, prurido e erupção cutânea.

#### Informações adicionais em populações especiais

Os dados de segurança são limitados para adultos imunocomprometidos, adultos previamente vacinados contra a hepatite B e adultos com insuficiência renal crônica, incluindo doentes em hemodiálise.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram registados casos de sobredosagem durante a vigilância pós-comercialização. Os acontecimentos adversos notificados após a sobredosagem foram semelhantes aos notificados com a administração normal da vacina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, Vacinas virais, Vacina contra a hepatite, código ATC: J07BC01

#### Mecanismo de ação

HEPLISAV B é composto pelo antígeno de superfície recombinante da hepatite B e pelo adjuvante CpG 1018, que é uma sequência imunoestimuladora PS-ODN de 22 bases.

HEPLISAV B induz anticorpos específicos contra o HBsAg (anti-HBs).

As ações biológicas do CpG 1018 são exercidas localmente no local de injeção e na drenagem dos gânglios linfáticos. O componente adjuvante CpG 1018 de HEPLISAV B tem os seguintes efeitos: (1) ativa as células dendríticas plasmocitóides (CDp) através dos receptores de reconhecimento de padrão *toll-like* 9; (2) converte as CDp em células altamente eficientes que apresentam o HBsAg processado em células T CD4+; e, (3) promove a diferenciação das células Th1 através da produção de IFN-alfa e IL-12. Esta ativação resulta numa resposta elevada e sustentada de anticorpos, provavelmente devido à rápida geração de um grande número de plasmócitos secretores de anti-HBs e células B e T de memória específicas para o HBsAg.

#### Respostas imunológicas a HEPLISAV B

Não foram realizados ensaios de eficácia devido à aplicação da correlação imunológica bem estabelecida de proteção à resposta imunológica (concentração anti-HBs  $\geq 10$  mIU/ml correlacionada com a proteção contra a infecção pelo VHB). A imunogenicidade de HEPLISAV B foi avaliada em 3 ensaios clínicos de fase 3 multicêntricos, aleatorizados, controlados por substância ativa, em ocultação para o observador (VHB-10 com aleatorização 3:1, VHB-16 com aleatorização 4:1 e VHB-23 com aleatorização 2:1) incluindo 9365 adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 70 anos, aos quais foi administrada a vacina HEPLISAV B, e 3867 adultos aos quais foi administrada a vacina comparativa contra a hepatite B (Engerix-B 20 mcg HBsAg). HEPLISAV B foi administrada em 2 doses nos meses 0 e 1 e Engerix-B foi administrada em 3 doses nos meses 0, 1 e 6.

As características iniciais foram equilibradas entre os grupos de tratamento em termos de idade, sexo, raça, etnia e índice de massa corporal (IMC). Na análise agregada dos 3 ensaios, a idade média foi de 49,3 e 49,4 anos nos grupos HEPLISAV B e Engerix-B, respetivamente, tendo HEPLISAV B e Engerix-B sido administradas, respetivamente, a 50,8% e 51,5% de participantes femininas.

Os ensaios avaliaram as taxas de seroproteção (TSP: percentagem de pessoas vacinadas cujos níveis de anticorpos anti-HBs foram  $\geq 10$  mIU/ml após a vacinação) no período após a segunda dose de HEPLISAV B em comparação com o período após a terceira dose de Engerix-B. As TSP e a concentração geométrica média (CGM) de pico após 2 doses de HEPLISAV B foram estatisticamente significativamente mais elevadas do que após 3 doses de Engerix-B (o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da diferença das TSP entre HEPLISAV B e Engerix-B foi superior a 0%; o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da relação de CGM entre HEPLISAV B e Engerix-B foi superior a 1,0) nos 3 ensaios (Tabela 1, Tabela 2).

**Tabela 1 Comparação entre as Taxas de Seroproteção entre HEPLISAV B e Engerix-B nas Semanas de Pico nos Ensaios Agregados HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (População mITT)**

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

N = número de indivíduos avaliáveis; n = número de indivíduos seroprotetidos; TSP = Taxa de seroproteção, IC = Intervalo de confiança.

A seroproteção é definida como anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL.

A comparação de semana de pico para HEPLISAV B é a Semana 24 e para Engerix-B a Semana 28.

Os intervalos de confiança das taxas de seroproteção são calculados utilizando o método de Clopper-Pearson.

O intervalo de confiança para a diferença entre grupos de tratamento é calculado utilizando o método de Miettinen e Nurminen sem estratificação.

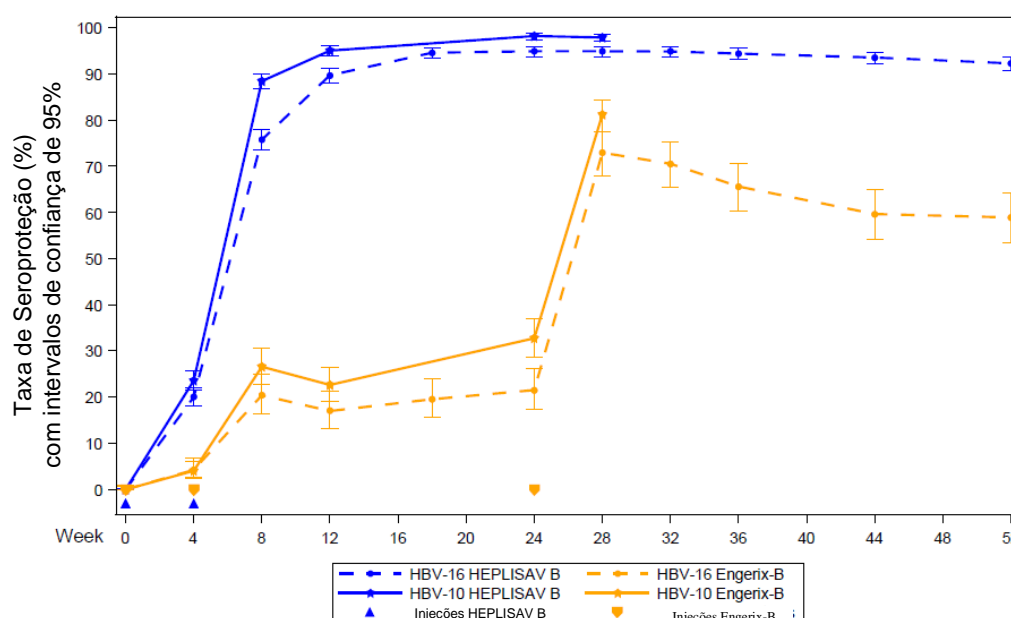
**Tabela 2** Comparação das Concentrações Geométricas Médias de Anti-HBs nas Semanas de Pico Entre HEPLISAV B e Engerix-B nos Ensaio Agregados HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (População mITT)

HEPLISAV B		Engerix-B		Relação CGM
N	CGM (95% IC)	N	CGM (95% IC)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (95% IC)
8701	329,1 (317,1 - 341,5)	3642	262,3 (236,4 - 291,1)	1,3 (1,1 - 1,4)

A semana de pico para HEPLISAV B é a Semana 24. A semana de pico para Engerix-B é a Semana 28.

Os resultados referentes à TSP foram recolhidos em cada visita de estudo em dois dos ensaios principais, HBV-10 (semana 4 a 28) e HBV-16 (semana 4 a 52). HEPLISAV B induziu TSP significativamente mais elevadas do que Engerix-B em todas as visitas de estudo em ambos os estudos (Figura 1).

**Figura 1** Taxas de Seroproteção por Visita nos Ensaio HBV-16 e HBV-10 (Por População do Protocolo)



Nos três ensaios, as TSP induzidas pela vacina HEPLISAV B foram estatisticamente significativamente superiores às induzidas pela vacina Engerix-B em adultos mais idosos, indivíduos do sexo masculino, indivíduos obesos, fumadores e indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (Tabela 3).

**Tabela 3** Comparação entre as Taxas de Seroproteção de HEPLISAV B e Engerix-B nas Semanas de Pico por Categoria nos Ensaio Agregados HBV-23, HBV-16 e HBV-10 (População mITT)

Categoria	HEPLISAV B			Engerix-B			Diferença
	N	n	TSP (%) (95% IC)	N	n	TSP (%) (95% IC)	(HEPLISAV B - Engerix-B) (95% IC)
Todos os indivíduos	8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)
Intervalo de idades (anos)							
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)
<b>Sexo</b>							
Masculino	4274	4055	94,9 (94,2 - 95,5)	1765	1361	77,1 (75,1 - 79,1)	17,8 (15,7 - 19,9)
Feminino	4427	4272	96,5 (95,9 - 97,0)	1878	1537	81,8 (80,0 - 83,6)	14,7 (12,9 - 16,5)
<b>Estratificação IMC</b>							
< 30 kg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	3789	3591	94,8 (94,0 - 95,5)	1570	1140	72,6 (70,3 - 74,8)	22,2 (19,9 - 24,5)
<b>Tabagismo</b>							
Fumador	2634	2538	96,4 (95,6 - 97,0)	1130	852	75,4 (72,8 - 77,9)	21,0 (18,4 - 23,6)
Não fumador	6067	5789	95,4 (94,9 - 95,9)	2513	2046	81,4 (79,8 - 82,9)	14,0 (12,4 - 15,7)
<b>Diabetes tipo 2 e intervalo de idades (anos)</b>							
Com DT2	38	37	97,4 (86,2 - 99,9)	16	12	75,0 (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 massa corporal; IC = intervalo de confiança; N = número de indivíduos avaliáveis; n = número de indivíduos seroprotetidos; TSP = taxa de seroproteção; DT2 = diabetes tipo 2.

A seroproteção é definida como anti-HBs = 10 mIU/mL.

A comparação de semana de pico para HEPLISAV B é a Semana 24 e para Engerix-B a Semana 28.

Os intervalos de confiança das taxas de seroproteção são calculados utilizando o método de Clopper-Pearson.

O intervalo de confiança para a diferença entre grupos de tratamento é calculado utilizando o método de Miettinen e Nurminen sem estratificação

### Hemodiálise

Num ensaio clínico de fase 1, multicêntrico, de braço único, aberto, em 119 indivíduos adultos com doença renal em fase final e em hemodiálise, os participantes receberam um regime de 4 doses de HEPLISAV B nos meses 0, 1, 2, e 4. A média das idades situava-se nos 59,9 anos, sendo 60,5% do sexo masculino e 39,5% do sexo feminino.

A análise primária avaliou a TSP 5 meses após a primeira dose de HEPLISAV B. Em 75 participantes que receberam 4 doses de HEPLISAV B, a TSP foi de 89,3% (Intervalo de confiança de 95% [IC]: 80,1%, 95,3%). Nas análises secundárias, 81,3% (IC de 95%: 70,7%, 89,4%) dos indivíduos tiveram uma concentração anti-HBs ≥100 mIU/ml. A concentração média geométrica de anti-HBs foi de 1061,8 mIU/ml (IC de 95%: 547,2, 2060,2).

Num ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado e aberto em 116 indivíduos adultos com DRC dependentes de hemodiálise que não responderam a vacinação anterior contra a hepatite B, os participantes receberam uma dose de reforço de HEPLISAV B ou Fendrix ou uma dose de reforço dupla de Engerix-B.

Na Semana 4, a TSP do grupo HEPLISAV B (42,1% n=16/38) foi superior à TSP do grupo Engerix-B (18,9%, n=7/37) e do grupo Fendrix (29,3%, n=12/41). Na Semana 12, a TSP foi de 24,3% (n=9/37) no grupo HEPLISAV B, 13,9% (n=5/36) no grupo Engerix-B e 26,8% (n=11/41) no grupo Fendrix.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com HEPLISAV B em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da infecção pelo vírus da hepatite B (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas do antígeno de superfície da hepatite B utilizado na vacina HEPLISAV B não foram avaliadas.

### *Compromisso renal*

O adjuvante CpG 1018 é removido do plasma no prazo de 24 horas em adultos com compromisso renal após uma dose única de 3000 microgramas. Não é necessário qualquer ajuste da dose.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não-clínicos não revelaram qualquer perigo especial para os seres humanos tendo em conta estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida (incluindo tolerância local) e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

- Cloreto de sódio
- Fosfato dissódico dodeca-hidratado
- Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
- Polisorbato 80 (E 433)
- Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de solução numa seringa pré-cheia (vidro Tipo I) com tampa (mistura de borracha de isopreno-bromobutilo sintética) e rolha de êmbolo (borracha de clorobutilo). A tampa e a rolha da seringa pré-cheia não contêm látex de borracha natural.

Apresentações de 1 e 5 seringas pré-cheias sem agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

HEPLISAV B é um líquido transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo e deve estar essencialmente isento de partículas visíveis. Não administrar se tiver qualquer outra aparência..

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dynavax GmbH  
Marie-Curie Strasse 11  
D-40595 Düsseldorf  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 18 de fevereiro de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Dynavax GmbH  
Marie-Curie Strasse 11  
D-40595 Düsseldorf  
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Dynavax GmbH  
Marie-Curie Strasse 11  
D-40595 Düsseldorf  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal da Agência Europeia de Medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**1 seringa pré-cheia sem agulha**  
**5 seringas pré-cheias sem agulha**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

HEPLISAV B 20 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra a hepatite B (ADN recombinante, adjuvante)  
Para utilização em adultos

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 dose (0,5 ml) contém:  
20 microgramas de antígeno de superfície da hepatite B adjuvado com 3000 microgramas de adjuvante CpG 1018.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio  
Fosfato dissódico di-hidratado  
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado  
Polisorbato 80  
Água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia  
5 seringas pré-cheias sem agulha  
1 seringa pré-cheia sem agulha

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Utilização intramuscular (IM)  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.



**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Manter as seringas pré-cheias dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Dynavax GmbH  
Marie-Curie Strasse 11  
D-40595 Düsseldorf  
Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

LOTE

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
NS  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo de seringa pré-cheia

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

HEPLISAV B  
Injeção de 20 mcg  
Vacina contra a hepatite B

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

IM

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

LOTE

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose (0,5 ml)

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **HEPLISAV B 20 microgramas solução injetável em seringa pré-cheia**

Vacina contra a hepatite B (ADN recombinante, adjuvante)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de receber esta vacina, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é HEPLISAV B e para que é utilizada
2. O que precisa de saber antes de receber a HEPLISAV B
3. Como HEPLISAV B é administrada
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar HEPLISAV B
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é HEPLISAV B e para que é utilizada**

HEPLISAV B é uma vacina para utilização em adultos com idade igual ou superior a 18 anos para proteção contra a infeção pelo vírus da hepatite B.

HEPLISAV B pode também proteger contra a hepatite D, que só pode ocorrer em pessoas que tenham infeção por hepatite B.

#### **O que é a hepatite B?**

- A hepatite B é uma doença infecciosa do fígado, causada por um vírus. A infeção pelo vírus da hepatite B pode causar problemas hepáticos graves, tais como "cirrose" (cicatrizes no fígado) ou cancro do fígado.
- Alguns indivíduos infetados com o vírus da hepatite B tornam-se portadores, o que significa que podem não se sentir doentes mas continuar a ter o vírus no seu corpo, podendo ainda infetar outras pessoas.
- A doença propaga-se através do vírus da hepatite B, que entra no corpo através do contacto com os fluidos corporais de uma pessoa infetada, tais como na vagina, sangue, sêmen ou cuspido (saliva). Uma mãe portadora do vírus pode também transmitir o vírus ao bebé no momento do nascimento.
- Os principais sinais da doença incluem sinais ligeiros de gripe, como dor de cabeça, febre e forte sensação de cansaço, urina escura, fezes pálidas, coloração amarelada da pele e dos olhos (icterícia). Contudo, alguns indivíduos com hepatite B não parecem, nem se sentem doentes.

## **Como a vacina HEPLISAV B funciona**

Quando um indivíduo recebe a vacina HEPLISAV B, esta ajuda o sistema de defesa natural do organismo (sistema imunitário) a produzir uma proteção específica (anticorpos) contra o vírus da hepatite B.

- HEPLISAV B contém um adjuvante, uma substância que melhora a produção de anticorpos pelo organismo e faz com que a proteção dure mais tempo.
- São necessárias duas injeções de HEPLISAV B para proporcionar uma proteção total contra a hepatite B.
- A vacina HEPLISAV B não é utilizada no tratamento de indivíduos que estejam já infectados com o vírus hepatite B, incluindo indivíduos infectados com o vírus da hepatite B e que se tenham tornado portadores da infecção.

## **2. O que precisa de saber antes de receber a vacina HEPLISAV B**

### **Não receba a vacina HEPLISAV B:**

- Se for alérgico a qualquer um dos componentes desta vacina, incluindo à levedura (indicados na secção 6). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir comichão na pele, erupção na pele, falta de ar e inchaço do rosto ou da língua.
- Se tiver tido uma reação alérgica súbita com risco de vida após ter recebido HEPLISAV B no passado.

HEPLISAV B não deve ser administrada se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro antes da vacinação com HEPLISAV B.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro antes de receber HEPLISAV B:

- Se for alérgico a qualquer um dos componentes de HEPLISAV B (ver secção 6).
- Se tiver tido problemas de saúde na sequência da administração de uma vacina no passado.
- Podem ocorrer desmaios após, ou mesmo antes, de qualquer injeção. Por isso, informe o médico, <farmacêutico> ou enfermeiro se tiver desmaiado numa injeção anterior.
- Se estiver doente com febre alta, o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro irá adiar a vacinação até que se sinta melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deverá constituir um problema, mas o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro irá decidir se pode ou não ser vacinado.

Se estiver a fazer diálise devido a um problema renal ou se tiver um sistema imunitário enfraquecido, o seu médico poderá ter de fazer uma análise ao sangue para verificar se a vacinação funcionou suficientemente bem para o proteger contra a hepatite B.

HEPLISAV B não o protege contra outras infeções hepáticas como as hepatites A, C e E.

Tal como qualquer vacina, a HEPLISAV B pode não proteger todas as pessoas que são vacinadas. Se não tiver a certeza de que alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro antes de receber a HEPLISAV B.

### **Crianças e adolescentes**

Uma vez que a vacina HEPLISAV B não foi totalmente testada em jovens com menos de 18 anos de idade, não deve ser utilizada nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e HEPLISAV B**

Informe o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou vacinas.

Se a vacina HEPLISAV B for administrada em simultâneo com uma injeção de "imunoglobulinas" da hepatite B, cujo objetivo seria proporcionar uma proteção imediata e a curto prazo contra a infeção por hepatite B, o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro deverá certificar-se de que estas são administradas em partes diferentes do corpo.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber esta vacina.

Desconhece-se se a vacina HEPLISAV B é excretada no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Deve decidir com o seu médico ou enfermeiro sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da vacinação com HEPLISAV B tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da vacinação para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Poderá sentir-se cansado ou ter dores de cabeça depois de receber HEPLISAV B. Se tal acontecer, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **HEPLISAV B contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

## **3. Como HEPLISAV B é administrada**

O médico, <farmacêutico> ou enfermeiro irá administrar HEPLISAV B sob a forma de injeção no músculo (via intramuscular), geralmente na parte superior do braço.

Para adultos, o esquema de vacinação consiste em 2 injeções:

- A primeira injeção numa data acordada com o médico ou enfermeiro.
- A segunda injeção 1 mês após a primeira injeção.

Para adultos com compromisso renal, incluindo os que estiverem a fazer hemodiálise, o esquema de vacinação consiste em 4 injeções:

- A primeira injeção numa data acordada com o médico ou enfermeiro.
- A segunda injeção 1 mês após a primeira injeção.
- A terceira injeção 2 meses após a primeira injeção.
- A quarta injeção 4 meses após a primeira injeção.

O seu médico dir-lhe-á se necessitar de mais injeções extra ou “de reforço” de futuro.

### **Caso se esqueça de regressar para a segunda dose de HEPLISAV B**

Fale com o seu médico e agende uma nova data.

Certifique-se de que lhe são administradas todas as injeções ou poderá não estar totalmente protegido. Após receber a primeira injeção de HEPLISAV B, a(s) injeção(ões) seguinte(s) também terá/terão de ser de HEPLISAV B (e não de outro tipo de vacina contra a hepatite B).

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, esta vacina pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis que ocorreram durante os ensaios clínicos com HEPLISAV B foram os seguintes:

#### **Efeitos indesejáveis graves**

##### **Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)**

Deverá procurar tratamento imediato se detetar quaisquer sinais de uma reação alérgica grave.

Os sinais podem incluir: inchaço do rosto, tensão arterial baixa, dificuldade em respirar, perda de consciência, febre, rigidez articular e erupção na pele. Geralmente, estas reações surgem muito rapidamente após a injeção.

#### **Outros efeitos indesejáveis**

##### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Dor de cabeça
- Dores musculares
- Sensação de cansaço
- Dor no local onde a injeção foi administrada
- Sentir-se doente (mal-estar)

##### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Inchaço ou vermelhidão no local onde a injeção foi administrada
- Febre

##### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Enjoos (vómitos)
- Diarreia
- Dor abdominal (barriga)
- Reações alérgicas (urticária, erupção cutânea e comichão)
- Comichão no local onde a injeção foi dada

##### **Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)**

- Tonturas
- Formigueiro

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, <farmacêutico> ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar HEPLISAV B**

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior, para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de HEPLISAV B**

Uma dose (0,5 ml) contém:

Substâncias ativas:

Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg)<sup>1,2</sup> 20 microgramas

<sup>1</sup>Adjuvado com 3000 microgramas do adjuvante CpG 1018, um oligonucleótido de sequência imunoestimulador de 22 bases

<sup>2</sup>Produzido em células de levedura (*Hansenula polymorpha*) através de tecnologia de ADN recombinante

A substância CpG 1018 está incluída nesta vacina como um adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em certas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina.

Os outros componentes são:

- Cloreto de sódio
- Fosfato dissódico di-hidratado
- Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
- Polisorbato 80 (E 433)
- Água para preparações injetáveis

### **Qual o aspeto de HEPLISAV B e conteúdo da embalagem**

HEPLISAV B é um líquido transparente a ligeiramente leitoso, incolor a ligeiramente amarelo para injeção em seringa pré-cheia.

HEPLISAV B está disponível em apresentações de 1 e 5 seringas pré-cheias sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Dynavax GmbH  
Marie-Curie Strasse 11  
D-40595 Düsseldorf  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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/Tηλ/Sími/Puh:  
+49 211 758450

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



**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**HEPLISAV B:**

- é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela e deve estar essencialmente isenta de partículas visíveis. Eliminar caso o conteúdo tenha qualquer outra aparência.
- deve ser injetada por via intramuscular (IM) na região deltoide do braço.
- não deve ser administrada na região glútea (nádegas).
- não deve ser administrada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.
- não deve ser administrada em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
- não deve ser administrada a indivíduos com doença febril aguda grave. A presença de uma infeção leve, como uma constipação, não deverá constituir uma contraindicação para a imunização.
- não pode ser misturada com quaisquer outras vacinas na mesma seringa.

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deve dispor-se de tratamento e supervisão médicos apropriados, para utilização imediata, caso ocorram reações anafiláticas, que são raras, após a administração de HEPLISAV B.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.