

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

PreHevbri 10 microgramas suspensão injetável
Vacina contra a hepatite B (recombinante, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (1 ml) contém:

Antígenos de superfície da hepatite B (S [83 %], pré-S2 [11 %] e pré-S1 [6 %])^{1,2}
10 microgramas

¹ Adsorvido em 500 microgramas de Al³⁺ como hidróxido de alumínio, hidratado

² Produzido em células de ovário de *hamster* chinês através de tecnologia de ADN recombinante

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável (injeção)
Transparente, incolor com um depósito fino branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

PreHevbri é indicada para a imunização ativa contra a infeção causada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B em adultos.

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquema de vacinação

O esquema de vacinação consiste em 3 doses (1 ml cada) administradas de acordo com o seguinte esquema: primeira dose numa data selecionada; segunda dose 1 mês após a primeira dose; terceira dose 6 meses após a primeira dose.

Dose de reforço

Não se estabeleceu a necessidade de uma dose de reforço. Não existem dados disponíveis.

População idosa

Não são necessários ajustes da dose em idosos com 65 ou mais anos de idade (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de PreHevbri em crianças ainda não foram estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados.

Modo de administração

PreHevbri deve ser injetada por via intramuscular (IM) na região do deltoide.

Não injete por via intravascular, subcutânea ou intracutânea.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

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

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.

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

A vacinação deve ser adiada em indivíduos que sofram de doença febril aguda grave ou de infeção aguda. A presença de uma infeção ligeira e/ou febre baixa não deve adiar a vacinação.

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 em uso procedimentos para evitar ferimentos decorrentes dos desmaios.

A hepatite B tem um longo período de incubação. PreHevbri poderá não prevenir a infeção pelo vírus da hepatite B em indivíduos que tenham uma infeção pelo vírus da hepatite B não diagnosticada no momento da administração da vacina.

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

A vacina não previne a infeção causada por outros agentes, como a hepatite A, a hepatite C e a hepatite E, ou por outros agentes patogénicos conhecidos capazes de infetar o fígado.

Trombocitopenia e perturbações da coagulação

Tal como acontece com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução em indivíduos que recebem terapêuticas anticoagulantes ou em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação (como a hemofilia), uma vez que podem ocorrer hemorragias ou hematomas após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Imunodeficiência

As pessoas imunocomprometidas podem apresentar uma resposta imunitária diminuída a PreHevbri. Os dados disponíveis entre a população imunocomprometida são 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 diretrizes nacionais.

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

O antigénio de superfície da hepatite B (HBsAg) derivado de vacinas contra a hepatite B foi detetado transitoriamente em amostras de sangue após a vacinação. A deteção de HBsAg no soro poderá não ter valor diagnóstico no prazo de 28 dias após a administração de PreHevbri.

Compromisso renal

Os doentes em pré-hemodiálise e hemodiálise estão em risco de exposição ao vírus da hepatite B e têm um risco mais elevado de ficarem cronicamente infetados. Deve ter-se o cuidado de garantir que se alcança e mantém um nível de anticorpos de proteção, de acordo com o definido pelas recomendações e diretrizes nacionais.

Excipientes com efeito conhecido

Sódio

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

Potássio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isenta de potássio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não existem dados sobre a coadministração de PreHevbri com outras vacinas. A utilização concomitante de PreHevbri com outras vacinas não é recomendada.

Quando é necessária a administração concomitante de PreHevbri e imunoglobulina, estas devem ser administradas com seringas diferentes em locais de injeção separados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da vacina em mulheres grávidas.

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 benefício-risco a nível individual superar os possíveis riscos para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se PreHevbri 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 PreHevbri tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da vacinação para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da utilização de PreHevbri 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

Os efeitos de PreHevbri sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 (por exemplo, fadiga, dor de cabeça, tonturas) podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do ensaio clínico de PreHevbri baseia-se em dois ensaios clínicos controlados de Fase 3 (Sci-B-Vac-001 e Sci-B-Vac-002), nos quais 2920 adultos receberam, pelo menos, uma dose de PreHevbri.

As reações locais e sistémicas pós-injeção foram monitorizadas através de cartões diários durante um período de 7 dias, com início no dia de cada vacinação (acontecimentos adversos esperados). As reações locais esperadas mais frequentes foram dor no local da injeção (72,2%), sensibilidade (71,2%) e prurido/comichão local (12,2 %). As reações sistémicas esperadas mais frequentes foram mialgia (41,7%), fadiga (37,5%) e cefaleia (36,3%).

A frequência e a gravidade dos acontecimentos adversos esperados geralmente diminuíram ou mantiveram-se semelhantes com vacinações sucessivas.

Tabela de reações adversas

As informações na tabela abaixo são obtidas a partir dos dados dos dois estudos principais e incluem tanto as reações adversas esperadas como as notificadas espontaneamente.

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.

Tabela 1: Reações adversas por classe de sistema de órgãos e frequência

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia ¹ , náuseas/vômitos ¹	Frequentes
	Dores abdominais	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injeção ¹ , sensibilidade no local da injeção ¹ , prurido no local da injeção ¹ , fadiga ¹	Muito frequentes
	Inchaço no local de injeção ¹ , vermelhidão no local de injeção ¹	Frequentes
	Hematoma no local da injeção	Frequentes
	Febre ¹	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ¹	Muito frequentes
	Tonturas	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia ¹	Muito frequentes
	Artralgia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, prurido	Pouco frequentes
	Erupções cutâneas	Frequentes
Vasculopatias	Rubor, afrontamentos	Pouco frequentes

¹ Reações adversas locais e sistêmicas recolhidas através de cartões diários. Os acontecimentos adversos recolhidos nos cartões diários incluíram acontecimentos adversos locais (dor, sensibilidade, eritema/vermelhidão, prurido/comichão e edema/inchaço) e sistêmicos (náuseas/vômitos, diarreia, dor de cabeça, febre, fadiga e mialgia).

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 crónica, 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

Não foram referidos quaisquer casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas contra a hepatite B, antigénio purificado, código ATC: J07BC01

Mecanismo de ação

PreHevbri contém a composição antigénica completa do antigénio de superfície do vírus da hepatite B, incluindo os antigénios de superfície pequenos (S), médios (pré-S2) e grandes (pré-S1) da hepatite B numa estrutura de partículas tipo vírus e confere imunidade contra todos os subtipos conhecidos de infeção pelo vírus da hepatite B através da estimulação de uma resposta imunitária específica, conforme medida pela indução de anticorpos anti-HBs a um nível ≥ 10 mUI/ml.

Imunogenicidade clínica

A imunogenicidade de PreHevbri foi avaliada em comparação com uma vacina contra a hepatite B licenciada (Engerix-B) em dois ensaios clínicos de fase 3 multicêntricos, aleatorizados, controlados

por comparador ativo e em dupla ocultação em adultos. PreHevbri e Engerix-B foram administradas como um regime de 3 doses aos 0, 1 e 6 meses.

Estudo Sci-B-Vac-001 em adultos com idade ≥ 18 anos

O critério de avaliação primário de imunogenicidade do estudo foi a taxa de seroproteção (TSP), definida como a percentagem de indivíduos com níveis de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml. As duas análises coprimárias, testadas hierarquicamente, foram: (1) não inferioridade de PreHevbri em comparação com Engerix B no Dia 196, 4 semanas após receber a terceira dose em todos os adultos com idade ≥ 18 anos e (2) superioridade de PreHevbri em comparação com Engerix-B em indivíduos com idade ≥ 45 anos no Dia 196.

A não inferioridade foi verificada se o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% da diferença na TSP (PreHevbri menos Engerix B) fosse superior a -5%. A superioridade foi verificada se o limite inferior do IC de 95% da diferença na TSP (PreHevbri menos Engerix B) fosse superior a 0%.

O estudo atingiu ambos os critérios de avaliação coprimários. A TSP nos indivíduos com idade ≥ 18 anos no grupo PreHevbri não foi inferior ao grupo Engerix B no Dia do Estudo 196 (91,4% vs. 76,5%) e a TSP nos indivíduos com idade ≥ 45 anos foi superior ao grupo Engerix B no Dia do Estudo 196 (89,4% vs. 73,1%). Foram observados títulos mais elevados de TSP e anti-HBs (CGM, concentração geométrica média) na PreHevbri em comparação com a Engerix-B em todos os picos (Tabela 2), com títulos máximos no Dia 196 (1424,52 mUI/ml vs. 235,43 mUI/ml) e títulos persistentes no Dia 336 (546,79 mUI/ml vs. 83,48 mUI/ml). Os resultados foram consistentes em todos os subgrupos-chave com base na idade, no género, no estado de diabetes, no IMC, no consumo diário de álcool e no estado de tabagismo, com todos os limites inferiores de IC de 95% da diferença na TSP acima da margem predefinida de não inferioridade e superioridade (Tabela 2).

Tabela 2: Taxa de Seroproteção (TSP) e Concentração Geométrica Média (CGM) dos títulos anti-HBs de PreHevbri e engerix B no Dia 196

População e subgrupos do estudo	PreHevbri			engerix B			Diferença na TSP (PreHevbri – engerix B)
	N	TSP (95% IC)	CGM (mUI/ml)	N	TSP (95% IC)	CGM (mUI/ml)	Diferença (95% IC)
Adultos (idade igual ou superior a 18 anos)	718	91,36% (89,07, 93,32)	1424,52	723	76,49% (73,22, 79,53)	235,43	14,88% (11,18, 18,63)
Idade 18-44	125	99,20% (95,62, 99,98)	4550,39	135	91,11% (84,99, 95,32)	727,67	8,09% (3,40, 14,22)
Idade 45-64	325	94,77% (91,76, 96,92)	1558,30	322	80,12% (75,34, 84,34)	274,80	14,65% (9,75, 19,81)
Idade igual ou superior a 65	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66% (58,59, 70,40)	64,31	18,92% (11,60, 26,14)
Diabetes (idade igual ou superior a 18 anos)	54	83,33% (70,71, 92,08)	448,89	60	58,33% (44,88, 70,93)	73,68	25,00% (8,37, 40,36)
IMC >30 kg/m ² (idade igual ou superior a 18)	269	89,22% (84,89, 92,66)	1005,16	254	68,11% (61,99, 73,80)	131,35	21,11% (14,29, 27,97)

N = número de indivíduos avaliados no conjunto por protocolo; TSP = Taxa de Seroproteção definida como títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml no soro; CGM = Concentração Geométrica Média (ajustada)

A inclusão de indivíduos no Sci-B-Vac-001 para receber PreHevbri ou Engerix B foi estratificada por três grupos etários: 18-44 anos (n=125 vs. n=135 indivíduos), 45-64 anos (n=325 vs. n=322) e idade igual ou superior a 65 anos (n=268 vs. n=266). O PreHevbri alcançou taxas de seroproteção mais elevadas em cada um destes grupos no Dia 196, quatro semanas após a terceira dose (idade 18-44: 99,2% vs. 91,1%; idade 45-64: 94,8% vs. 80,1%; idade igual ou superior a 65: 83,6% vs. 64,7%).

Estudo Sci-B-Vac-002 em adultos com idade compreendida entre 18-45 anos

O critério de avaliação primário do estudo foi comparar 3 lotes de PreHevbri e Engerix-B para a resposta imunitária avaliada através da medição da CGM de anti-HBs. Os dados dos três lotes foram combinados (agrupados) para demonstrar que a TSP do Dia do Estudo 196, 4 semanas após a conclusão do regime de 3 doses de PreHevbri não foi inferior a Engerix-B. A não inferioridade de PreHevbri em comparação com Engerix B baseou-se na diferença na TSP e no limite inferior do IC de 95% bilateral, utilizando a margem predefinida de -5%.

O CGM dos títulos anti-HBs nos grupos PreHevbri foi consistente nos três lotes e superior ao grupo Engerix B em todos os instantes, incluindo no pico no Dia do Estudo 196 (Lote A: 5979,5 mUI/ml; Lote B: 4855,3 mUI/ml; Lote C: 5553,2 mUI/ml vs. 1526,3 mUI/ml). A TSP no grupo agrupado de PreHevbri também foi mais elevada em cada instante do que no grupo Engerix B e demonstrou não inferioridade no Dia 196 (99,3 vs. 94,8) após o esquema de 3 doses exigido (Tabela 3).

Tabela 3: Taxa de Seroproteção (TSP) e Concentração Geométrica Média (CGM) dos títulos anti-HBs de PreHevbri e Engerix B em adultos entre os 18 e os 45 anos

Momento	PreHevbri agrupado			Engerix B			Diferença na TSP (PreHevbri – Engerix B)
	N	TSP (IC 95%)	CGM (mUI/ml)	N	TSP (IC 95%)	CGM (mUI/ml)	Diferença (IC 95%)
Dia 196	1753	99,26% (98,74, 99,60)	5443,07	592	94,76% (92,65, 96,41)	1526,26	4,49 (2,90, 6,63)
Dia 336	1718	98,66% (98,00, 99,15)	2093,80	580	92,41% (89,95, 94,43)	473,02	6,25 (4,26, 8,74)

N = número de indivíduos no Conjunto 2 por protocolo (recebidas todas as 3 doses nos meses 0, 1 e 6); TSP = Taxa de Seroproteção definida como % de indivíduos com títulos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml no soro; PreHevbri agrupado inclui os Lotes PreHevbri A, B e C

A segurança e a imunogenicidade do PreHevbri observadas nos dois estudos principais, Sci-B-Vac 001 e Sci-B-Vac 002, sustentam a observada em 11 estudos anteriores em adultos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com PreHevbri em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção da infecção pelo vírus da hepatite B.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida (incluindo tolerância local) e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Fosfato dissódico di-hidratado
Di-hidrogenofosfato de potássio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

Para adsorvente, 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

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de suspensão num frasco para injetáveis de vidro de dose única, equipado com uma rolha de borracha e selado com um selo de alumínio com uma tampa de plástico destacável colorida.

Apresentações: 1 ou 10 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina deve ser utilizada em condições assépticas.

A suspensão deve ser bem agitada antes da administração.

A suspensão é ligeiramente branca e opaca quando misturada. Após a sedimentação, a solução é transparente e incolor com um depósito branco.

A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Em caso de partículas estranhas e/ou de alteração do aspeto observado, rejeite a vacina.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VBI Vaccines B.V.
Dellandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Amesterdão
Países Baixos

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

EU/1/22/1641/001

EU/1/22/1641/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2022

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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

MIAS Pharma Limited
Suite 1, First Floor, Stafford House
Strand Road
Portmarnock, D13 WC83
Irlanda

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 europeu de medicamentos.

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**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

PreHevri 10 microgramas suspensão injetável
Vacina contra a hepatite B (recombinante, adsorvida)
Para uso em adultos

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

1 ml contém 10 mcg de antígenos de superfície da hepatite B (S, pré-S1, pré-S2).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de potássio, gel de hidróxido de alumínio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável
10 x 1 ml em frascos para injetáveis de dose única
1 x 1 ml em frasco para injetáveis de dose única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem 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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

VBI Vaccines B.V.
Dellandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Amsterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1641/001 10 x 1 ml em frascos para injetáveis de dose única
EU/1/22/1641/002 1 x 1 ml em frasco para injetáveis de dose única

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
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

PreHevri injeção de 10 microgramas
Vacina contra a hepatite B (recombinante, adsorvida)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

PreHevbri suspensão injetável

Vacina contra a hepatite B (recombinante, adsorvida)

▼ 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 PreHevbri e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber PreHevbri
3. Como é administrada PreHevbri
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar PreHevbri
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é PreHevbri e para que é utilizado

PreHevbri é uma vacina que previne a infeção causada pelo vírus da hepatite B. É utilizada em adultos para conferir proteção contra todos os tipos conhecidos de vírus da hepatite B.

PreHevbri também pode 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, sémen ou cuspo (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 e febre, forte sensação de cansaço, urina escura, fezes pálidas e amarelamento da pele e dos olhos (icterícia). Contudo, alguns indivíduos com hepatite B não parecem, nem se sentem doentes.

Como funciona a vacina PreHevbri

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

- PreHevbri contém uma substância (denominada «adsorvente») que melhora a produção de anticorpos pelo organismo e faz com que a proteção dure mais tempo.

- São necessárias três injeções de PreHevbri para proporcionar uma proteção total contra a hepatite B.
- A vacina PreHevbri não é utilizada no tratamento de indivíduos que já estejam infetados com o vírus da hepatite B, incluindo indivíduos que tenham sido previamente infetados e que sejam agora portadores do vírus.
- PreHevbri é uma vacina «antigénica» que contém pequenas quantidades dos três antigénios (pré-S1, pré-S2, S) do «revestimento externo» do vírus da hepatite B. Este «revestimento externo» não é infeccioso e não o pode deixar doente.

2. O que precisa de saber antes de receber PreHevbri

NÃO pode receber a vacina PreHevbri:

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6). Os sinais de uma reação alérgica podem incluir dificuldade em respirar, inchaço, sensação de cabeça leve, batimento cardíaco rápido, suores e perda de consciência.
- se alguma vez teve uma reação alérgica súbita e potencialmente fatal a qualquer vacina contra a hepatite B.

Não pode receber a vacina PreHevbri se qualquer uma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina PreHevbri.

Advertências e precauções

- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irá certificar-se de que está prontamente disponível tratamento médico adequado no caso de desenvolver uma reação anafilática súbita e rara (uma reação alérgica muito grave com sintomas como dificuldade em respirar, inchaço, sensação de cabeça leve, batimento cardíaco rápido, transpiração e perda de consciência) após ter recebido a vacina. Esta reação pode ocorrer quando qualquer vacina é injetada, incluindo PreHevbri. **Procure assistência médica urgente** se desenvolver algum destes sintomas após receber a injeção, uma vez que tal pode ser uma reação alérgica potencialmente fatal.
- Podem ocorrer desmaios após, ou mesmo antes, de qualquer injeção, pelo que deve informar o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver desmaiado numa injeção anterior.
- Se estiver doente com febre alta, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro pois podem adiar a vacinação até se sinta melhor. Uma infeção 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 tiver plaquetas sanguíneas baixas ou quaisquer perturbações de coagulação do sangue, podem ocorrer hemorragias ou hematomas após a administração da injeção. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma destas condições.
- PreHevbri poderá não prevenir a infeção pelo vírus da hepatite B se já tiver uma infeção pelo vírus da hepatite B não diagnosticada no momento da administração da vacina.
- Tal como qualquer vacina, a PreHevbri pode não proteger todas as pessoas que são vacinadas.
- PreHevbri não o protege contra outras infeções hepáticas, como as hepatites A, C e E.
- 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.

Se tiver alguma preocupação ou se não tiver a certeza sobre alguma das situações acima referidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de receber a vacina PreHevbri.

Crianças e adolescentes

PreHevbri não foi totalmente testada em crianças com menos de 18 anos de idade, pelo que não deve ser utilizada nesta faixa etária.

Outros medicamentos e PreHevbri

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo qualquer outra vacina.

Além de PreHevbri, pode receber uma injeção de imunoglobulinas da hepatite B. Tal proporcionar-lhe-á proteção imediata a curto prazo contra a infeção pelo vírus da hepatite B. Se tal acontecer, o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro certificar-se-á de que as duas injeções são administradas em diferentes partes do corpo.

Gravidez e amamentação

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

Desconhece-se se PreHevbri é excretada no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Fale com o seu médico ou enfermeiro se os riscos e benefícios da amamentação do seu filho superam o benefício da vacinação e se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que PreHevbri afete de alguma forma a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se sentir cansaço, dores de cabeça ou tonturas após ter recebido a vacina, não conduza nem utilize máquinas até se sentir bem novamente.

PreHevbri contém sódio e potássio

Esta vacina contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isenta de sódio».

Esta vacina contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, ou seja, é praticamente «isenta de potássio».

3. Como é administrada PreHevbri

PreHevbri ser-lhe-á administrada por injeção por um médico, farmacêutico ou enfermeiro. A vacina será geralmente injetada num músculo na parte superior do braço.

Ser-lhe-á administrado um total de três injeções. Cada injeção será administrada em visitas separadas:

- 1.^a injeção: numa data acordada com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro;
- 2.^a injeção: 1 mês após a 1.^a injeção;
- 3.^a injeção: 6 meses após a 1.^a injeção.

A dose recomendada para cada injeção é de 10 microgramas (1 ml de suspensão injetável).

Caso se tenha esquecido de uma dose agendada de PreHevbri

Caso se tenha esquecido de uma dose agendada, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para agendar outra visita para receber a dose em falta.

Certifique-se de que recebe o ciclo completo de três injeções ou de que pode não estar totalmente protegido.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

- sentir-se muito cansado;

- dor ou sensibilidade no local da injeção;
- comichão no local da injeção;
- dores musculares;
- cefaleia.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- diarreia;
- sensação de enjoo ou vômitos;
- dor no estômago;
- vermelhidão, hematomas ou inchaço no local da injeção;
- erupções cutâneas;
- tonturas;
- dor nas articulações;
- febre.

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

- gânglios linfáticos inchados;
- urticária ou comichão na pele;
- rubor ou afrontamentos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos secundários 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 desta vacina.

5. Como conservar PreHevbri

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

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar os frascos para injetáveis no frigorífico (2°C a 8°C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Não deite fora quaisquer vacinas na canalização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de PreHevbri

Uma dose (1 ml) contém:

- Substâncias ativas: 10 microgramas de antigénios de superfície da hepatite B (S [83 %], pré-S2 [11 %] e pré-S1 [6 %])^{1,2}

¹ Adsorvido em 500 microgramas de Al³⁺ como hidróxido de alumínio, hidratado

² Produzido em células de ovário de *hamster* chinês através de tecnologia de ADN recombinante

- Os outros componentes são cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de potássio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de PreHevbri e conteúdo da embalagem

PreHevbri é uma suspensão transparente e incolor com um depósito fino branco. Quando o frasco para injetáveis é agitado, a suspensão forma uma suspensão ligeiramente branca e opaca.

PreHevbri é fornecida em frascos para injetáveis contendo 1 ml. Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única administração.

Estão disponíveis embalagens de 1 ou 10 frascos para injetáveis de dose única.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

VBI Vaccines B.V.
Dellandlaan 1
Queen's Tower, No. 714
1062EA Amesterdão
Países Baixos

Fabricante

MIAS Pharma Limited
Suite 1, First Floor, Stafford House
Strand Road
Portmarnock, D13 WC83
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Valneva France SAS
France
Tél/Tel: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Lietuva

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

България

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Тел.: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Luxembourg/Luxemburg

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tél/Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Česká republika

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Magyarország

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel.: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Danmark

Valneva Sweden AB
Sweden
Tlf: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Malta

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Deutschland

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Eesti

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Ελλάδα

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Τηλ: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

España

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

France

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tél: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Hrvatska

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Ireland

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Ísland

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Sími: +31 20 2997477
Netfang: medinfo@vbivaccines.com

Italia

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Nederland

Valneva France SAS
France
Tel: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Norge

Valneva Sweden AB
Sweden
Tlf: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Österreich

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Polska

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel.: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Portugal

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

România

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Slovenija

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Slovenská republika

VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Suomi/Finland

Valneva Sweden AB
Sweden
Puh/Tel: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Κύπρος
VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Τηλ: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

Sverige
Valneva Sweden AB
Tel: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

Latvija
VBI Vaccines B.V.
Netherlands
Tel: +31 20 2997477
e-mail: medinfo@vbivaccines.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Valneva Austria GmbH
Austria
Tel: +43 120620 1400
e-mail: medinfo@valneva.com

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre esta vacina 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:

Armazenamento

- Os frascos para injetáveis devem ser conservados no frigorífico (2 °C a 8 °C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Preparação

- A vacina deve ser utilizada em condições assépticas.
- A suspensão é ligeiramente branca e opaca quando misturada. Após a sedimentação, a solução é transparente e incolor com um depósito branco.
- A suspensão deve ser inspecionada visualmente antes da administração. Caso sejam observadas partículas estranhas e/ou alterações do aspeto físico, rejeite a vacina.
- O frasco para injetáveis deve ser bem agitado antes da administração.

Administração

- PreHevbri deve ser injetada por via intramuscular no músculo deltoide.
- Não injete PreHevbri no músculo glúteo, por via intradérmica ou intravascular.
- Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única administração.
- PreHevbri não pode ser misturada com outros medicamentos.

Eliminação

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