

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte
Hepatitis B-vaccine (rekombinant dna, adjuveret)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En dosis (0,5 ml) indeholder:

Hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg)^{1,2} 20 mikrogram

¹Adjuveret med 3.000 mikrogram cytidin phosphoguanosin (CpG) 1018-adjuvans, et 22-mer-phosphorthioat oligonukleotid (PS-ODN) bestående af mikrobiel dna-lignende, ikke-methylerede CpG-motiver.

²Dannet i gærceller (*Hansenula polymorpha*) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar til let uigennemsigtig, farveløs til gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

HEPLISAV B er indiceret til aktiv immunisering mod hepatitis B-virusinfektion (HBV) forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus hos voksne fra 18 år og opefter.

HEPLISAV B bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Det kan forventes, at immunisering med HEPLISAV B også forebygger hepatitis D, da hepatitis D (forårsaget af delta-agens) kun optræder ved samtidig infektion med hepatitis B.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Første vaccination

Voksne

To doser a 0,5 ml: en første dosis efterfulgt af en anden dosis en måned senere.

Boosterdosis

Behovet for en boosterdosis er ikke klarlagt. Patienter, der er immunsvækkede, eller som har kronisk nyresvigt, kan have behov for en boosterdosis (se "Nedsat nyrefunktion"). En 0,5 ml boosterdosis bør gives, når antistofniveauerne falder til under de anbefalede niveauer.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos voksne på 65 år og ældre (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

For voksne med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min.), inklusive patienter, der gennemgår hæmodialyse: Fire doser på 0,5 ml hver: en startdosis efterfulgt af en anden dosis 1 måned senere, en tredje dosis 2 måneder efter startdosis og en fjerde dosis 4 måneder efter startdosis.

Pædiatrisk population

HEPLISAV B's sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

HEPLISAV B bør injiceres intramuskulært i deltoideusområdet. Injektion i glutealområdet (balderne) bør undgås.

Vaccinen bør ikke administreres intravenøst, subkutant eller intradermalt.

For instruktioner i håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svær allergisk reaktion, f.eks. anafylakse, efter en tidligere dosis af en hepatitis B-vaccine.

Overfølsomhed over for gær.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed og anafylakse

Som med alle injicerbare vacciner bør der være umiddelbar adgang til relevant medicinsk behandling og overvågning i tilfælde af anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen.

Samtidig sygdom

Som med andre vacciner bør administrationen af HEPLISAV B udskydes hos patienter, der har akut, svær febril sygdom. Tilstedeværelse af en mindre infektion er dog ikke en kontraindikation for immunisering.

Besvimelse

Besvimelse kan forekomme efter eller endog før en vaccination som psykogen reaktion på injektionen. Dette kan være ledsaget af flere neurologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser, paræstesi og tonisk-kloniske bevægelser af arme/ben under genopvågningen. Det er vigtigt, at der er etableret procedurer med henblik på at undgå personskade som følge af besvimelse.

Begrænsning af vaccinenes virkning

Som med alle vacciner kan et beskyttende immunrespons muligvis ikke fremkaldes hos alle vaccinerede.

På grund af den lange inkubationsperiode for hepatitis B er det muligt, at en ikke-opdaget HBV-infektion kan være til stede på tidspunktet for immuniseringen. I disse tilfælde kan HEPLISAV B muligvis ikke forebygge HBV-infektion.

HEPLISAV B kan ikke forebygge infektioner, som skyldes andre patogener, der inficerer leveren, f.eks. hepatitis A-, hepatitis C- og hepatitis E-virus.

Der er meget begrænsede data vedrørende immunresponsen på HEPLISAV B hos personer, som ikke har opnået et beskyttende respons med en anden hepatitis B-vaccine.

Immundefekt

Immunsvækkede personer kan have et nedsat immunrespons på HEPLISAV B. Der er meget begrænsede data vedrørende immunsvækkede populationer. Det skal sikres, at der fastholdes et beskyttende antistofniveau som defineret i de nationale anbefalinger og retningslinjer (se pkt. 4.2).

Patienter med kronisk leversygdom eller hiv-infektion eller hepatitis C-bærere bør ikke udelukkes fra vaccination mod hepatitis B. Vaccinen kan være tilrådelig, da HBV-infektion hos disse patienter kan være alvorlig; Lægen bør derfor overveje vaccination med HEPLISAV B individuelt for hver enkelt patient.

Nedsat nyrefunktion

Da patienter med kronisk nyresygdom (CKD), der er præ-hæmodialysepatienter eller modtager hæmodialyse, har en særlig risiko for eksponering for HBV og en højere risiko for at blive kronisk inficeret, bør det sikres, at de fastholder et beskyttende antistofniveau som defineret i de nationale anbefalinger og retningslinjer (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,05 mg polysorbat 80 i hver dosis, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da der ikke foreligger nogen data om samtidig administration af HEPLISAV B og andre vacciner, frarådes samtidig administration af HEPLISAV B og andre vacciner.

Samtidig administration af HEPLISAV B og hepatitis B-immunglobulin (HBIG) er ikke undersøgt. Hvis HEPLISAV B administreres sammen med en standarddosis HBIG, bør lægemidlerne imidlertid indgives på forskellige injektionssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er kun begrænsede oplysninger om anvendelse af HEPLISAV B hos gravide kvinder.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Vaccination under graviditet bør kun foretages, hvis benefit/risk-forholdet for den gravide opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

Det er ukendt, om HEPLISAV B udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn, der ammes, kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller vaccination med HEPLISAV B undlades, under hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved vaccination for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen af HEPLISAV B på fertiliteten hos mennesker.

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

HEPLISAV B kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af bivirkningerne i pkt. 4.8 "Bivirkninger" (f.eks. utilpashed, svimmelhed) kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er reaktioner på administrationsstedet. Disse er smerter ved injektionsstedet (41,7 %), træthed (21,4 %), hovedpine (20,1 %), utilpashed (13,8 %) og myalgi (12,5 %).

Oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er anført nedenfor og klassificeret i henhold til MedDra-organklassesystemet efter hyppighed vha. følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Meget sjælden ($< 1/10\ 000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Sikkerhedsprofilen for de kliniske forsøg er baseret på data fra 3 afgørende kliniske forsøg med raske voksne forsøgspersoner (N = 9.365) og 1 afgørende klinisk forsøg med voksne forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet i hæmodialyse (N = 119), som blev overvåget for sikkerhed, herunder lokale og systemiske reaktioner efter injektion, vha. dagbogskort i en 7-dages periode startende på vaccinationsdagen. Reaktogenicitetsprofilen for HEPLISAV B hos 119 forsøgspersoner i hæmodialyse var generelt sammenlignelig med den, der blev set hos raske forsøgspersoner.

Tabellen inkluderer bivirkninger, der anses for at være i det mindste muligvis relateret til vaccination og observeret hos modtagere af HEPLISAV B fra de centrale kliniske forsøg anført ovenfor (N = 9.484) og fra overvågning efter markedsføring.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed ⁴
	Meget sjælden	Anafylakse ²
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ¹
	Sjælden	Svimmelhed, paræstesi
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Gastrointestinale symptomer ³
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Utilpashed ¹ , træthed ¹ , smerter ved injektionsstedet ¹
	Almindelig	Hævelse ved injektionsstedet, erytem ved injektionsstedet, feber ¹
	Ikke almindelig	Kløe på injektionsstedet ²

¹. Lokale og systemiske bivirkninger indsamlet ved hjælp af dagbøger.

². Bivirkninger rapporteret efter markedsføringstilladelse.

³. Omfatter de individuelle foretrukne termer kvalme, opkastning, diarré og mavesmerter.

⁴. Omfatter de individuelle foretrukne termer urticaria, pruritus og udslæt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilfælde af overdosering er blevet indberettet med HEPLISAV B under overvågning efter markedsføring. Bivirkninger, der er blevet indberettet efter overdosering, svarede til dem, der blev indberettet ved normal vaccineadministration.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virale vacciner, hepatitis vacciner; ATC-kode: J07BC01

Virkningsmekanisme

HEPLISAV B består af rekombinant hepatitis B-overfladeantigen og adjuvansen CpG 1018, der er en 22-mer PS-ODN immunstimulerende sekvens.

HEPLISAV B inducerer specifikke antistoffer mod HBsAg (anti-HBs).

CpG 1018's biologiske virkninger sker lokalt ved injektionsstedet og i de drænende lymfeknuder. Den adjuverende CpG 1018-komponent i HEPLISAV B har følgende virkninger: 1) Aktiverer plasmacytoide dendritiske celler (pDC'er) gennem mønstergenkendelsesreceptoren Toll-lignende

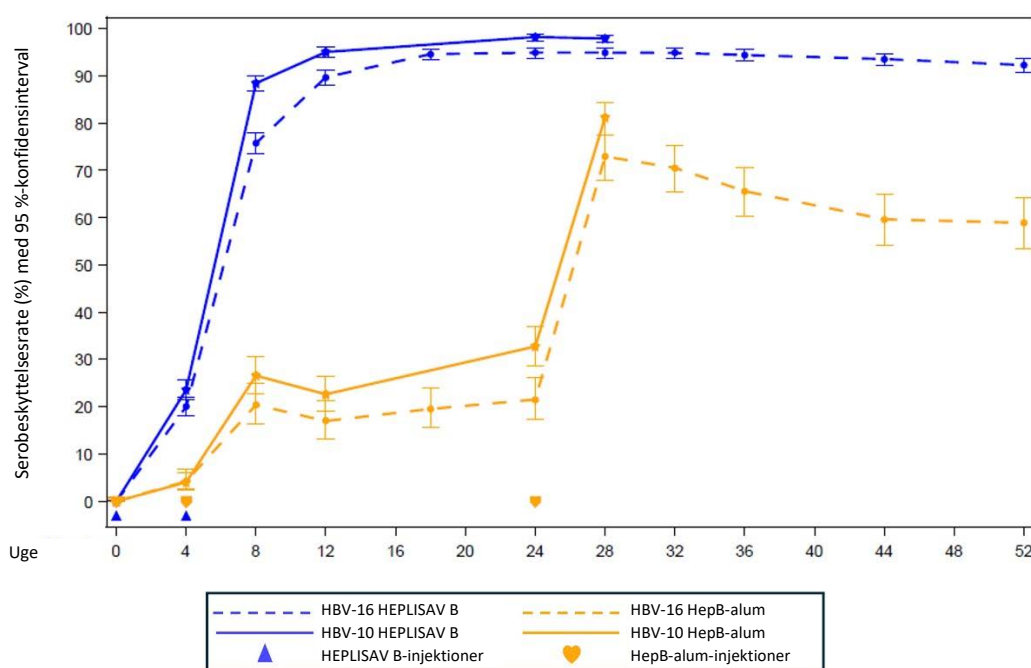
Tabel 2 Sammenligning af geometriske middelmålinger (GMC) for anti-HBs mellem HEPLISAV B og HepB-alum i forhold til højeste ugeværdi i de puljede forsøg HBV-23, HBV-16 og HBV-10 (mITT-population)

HEPLISAV B		HepB-alum		Geometrisk middelmåling (ratio)
N	GMC (95 %-KI)	N	GMC (95 %-KI)	(HEPLISAV B — HepB-alum) (95 %-KI)
8.701	329,1 (317,1-341,5)	3.642	262,3 (236,4-291,1)	1,3 (1,1-1,4)

Ugen med den højeste værdi for HEPLISAV B er uge 24. Ugen med den højeste værdi for HepB-alum er uge 28.

Resultaterne for serobeskyttelsesrater blev indsamlet ved hvert forsøgsbesøg i to af de pivotale forsøg, HBV-10 (uge 4-28) og HBV-16 (uge 4-52). HEPLISAV B inducerede signifikant højere serobeskyttelsesrater end HepB-alum ved alle besøg i begge forsøg (figur 1).

Figur 1 Serobeskyttelsesrater pr. besøg i forsøgene HBV-16 og HBV-10 (pr. protokol-population)



I alle tre forsøg var de serobeskyttelsesrater, som HEPLISAV B inducerede hos ældre voksne, mænd, overvægtige personer, rygere og forsøgspersoner med type 2-diabetes mellitus, statistisk signifikant højere end dem, som HepB-alum inducerede (tabel 3).

Tabel 3 Sammenligning af serobeskyttelsesrater mellem HEPLISAV B og HepB-alum i forhold til højeste ugeværdi pr. kategori i de puljede forsøg HBV-23, HBV-16 og HBV-10 (mITT-population)

Kategori	HEPLISAV B			HepB-alum			Forskel (HEPLISAV B — HepB-alum) (95 %-KI)
	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	
Alle forsøgspersoner	8.701	8.327	95,7 (95,3-96,1)	3.643	2.898	79,5 (78,2-80,8)	16,2 (14,8-17,6)
Aldersgruppe (år)							

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	1.239	1.227	99,0 (98,3-99,5)	545	483	88,6 (85,7-91,2)	10,4 (7,9-13,4)
40-49	2.377	2.310	97,2 (96,4-97,8)	963	771	80,1 (77,4-82,5)	17,1 (14,6-19,8)
50-59	2.712	2.578	95,1 (94,2-95,8)	1.120	872	77,9 (75,3-80,3)	17,2 (14,7-19,8)
≥ 60	1.846	1.686	91,3 (90,0-92,6)	804	576	71,6 (68,4-74,7)	19,7 (16,4-23,1)
Køn							
Mand	4.274	4.055	94,9 (94,2-95,5)	1.765	1.361	77,1 (75,1-79,1)	17,8 (15,7-19,9)
Kvinde	4.427	4.272	96,5 (95,9-97,0)	1.878	1.537	81,8 (80,0-83,6)	14,7 (12,9-16,5)
BMI-stratum							
< 30 kg/m ²	4.904	4.728	96,4 (95,9-96,9)	2.069	1.756	84,9 (83,3-86,4)	11,5 (10,0-13,2)
≥ 30 kg/m ²	3.789	3.591	94,8 (94,0-95,5)	1.570	1.140	72,6 (70,3-74,8)	22,2 (19,9-24,5)
Rygestatus							
Ryger	2.634	2.538	96,4 (95,6-97,0)	1.130	852	75,4 (72,8-77,9)	21,0 (18,4-23,6)
Ikkeryger	6.067	5.789	95,4 (94,9-95,9)	2.513	2.046	81,4 (79,8-82,9)	14,0 (12,4-15,7)
Type 2-diabetes mellitus-status og aldersgruppe (år)							
Med type 2-diabetes 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)

BMI = kropsmasseindeks; KI = konfidensinterval; N = antal evaluerbare forsøgspersoner; n = antal serobeskyttede forsøgspersoner; SPR = serobeskyttelsesrate; T2D = type 2-diabetes mellitus.

Serobeskyttelse er defineret som anti-HBs = 10 mIU/ml.

Den højeste ugeværdi for HEPLISAV B sås i uge 24 og for HepB-alum i uge 28.

Konfidensintervallerne for serobeskyttelsesrater er beregnet ved hjælp af den tosidede Clopper-Pearson-metode.

Konfidensintervallet for forskellen mellem behandlingsgrupper er beregnet ved hjælp af Miettinen og Nurminen-metoden uden stratificering.

Hæmodialyse

I et fase 1, åbent, enkeltarms multicenterforsøg af 119 voksne med nyresygdom i slutstadiet, som var i hæmodialyse, modtog deltagerne en 4-dosis regime af HEPLISAV B efter 0, 1, 2 og 4 måneder. Gennemsnitsalderen var 59,9 år, og 60,5 % var mænd, 39,5 % var kvinder.

Den primære analyse evaluerede SPR 5 måneder efter den første dosis af HEPLISAV B. Hos 75 deltagere, der modtog alle 4 doser af HEPLISAV B, var SPR 89,3 % (95 % konfidensinterval [CI]: 80,1 %, 95,3 %). I sekundære analyser havde 81,3 % (95 % CI: 70,7 %, 89,4 %) af forsøgspersonerne en anti-HBs-koncentration ≥100 mIU/ml. Den geometriske gennemsnitlige koncentration af anti-HB'er var 1061,8 mIU/ml (95 % CI: 547,2, 2060,2).

I et randomiseret, ikke-blindet fase 3-forsøg på flere centre med 116 voksne forsøgspersoner med hæmodialyse-afhængig CKD, der ikke havde responderet på tidligere hepatitis B-vaccination, fik deltagerne et boosterregime på 1 dosis HEPLISAV B eller HepB-AS04C eller en dobbelt booster-dosis HepB-alum.

Serobeskyttelsesraten i uge 4 i HEPLISAV B-gruppen (42,1 %; n = 16/38) var højere end serobeskyttelsesraten i HepB-alum-gruppen (18,9 %; n = 7/37) og HepB-AS04C-gruppen (29,3 %; n = 12/41). I uge 12 var serobeskyttelsesraten 24,3 % (n = 9/37) i HEPLISAV B-gruppen, 13,9 % (n = 5/36) i HepB-alum-gruppen og 26,8 % (n = 11/41) i HepB-AS04C-gruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frasagt sig forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med HEPLISAV B i alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af hepatitis B-virusinfektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved det hepatitis B-overfladeantigen, der anvendes i HEPLISAV B, er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt-doser og gentagne doser (herunder lokal tolerance) samt toksicitet på reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Dinatriumphosphatdodecahydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

Se punkt 2 for oplysninger om adjuvanter.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger forsøg vedrørende eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml opløsning i en fyldt sprøjte (type I-glas) med hætte (syntetisk isopren-brombutylgummiblanding) og stempelprop (klorbutylgummi). Hætten og stempelproppen på de fyldte sprøjter indeholder ikke naturligt gummilætex.

Pakningsstørrelser med 1 og 5 fyldte sprøjter uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

HEPLISAV B er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til gullig væske, der bør være stort set uden synlige partikler. Brug ikke sprøjten, hvis væsken ikke passer på denne beskrivelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. februar 2021
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

1 fyldt sprøjte uden kanyle
5 fyldte sprøjter uden kanyle

1. LÆGEMIDLETS NAVN

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i fyldt sprøjte
Hepatitis B-vaccine (rekombinant dna, adjuveret)
Til brug hos voksne

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder:
20 mikrogram hepatitis B-overfladeantigen adjuveret med 3.000 mikrogram CpG 1018-adjuvans.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, dinatriumphosphatdodecahydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
5 fyldte sprøjter uden kanyle
1 fyldt sprøjte uden kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar de fyldte sprøjter i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til fyldt sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

HEPLISAV B
20 mkg injektion
Hepatitis B-vaccine

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Intramuskulær

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte Hepatitis B-vaccine (rekombinant dna, adjuveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får HEPLISAV B
3. Sådan får du HEPLISAV B
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

HEPLISAV B er en vaccine, der bruges til at beskytte voksne personer fra 18 år og opefter mod infektion med hepatitis B-virus.

HEPLISAV B kan også beskytte mod hepatitis D, der kun kan forekomme hos personer, der er smittet med hepatitis B.

Hvad er hepatitis B?

- Hepatitis B er en smitsom leversygdom, der skyldes et virus. Hepatitis B-virusinfektion kan medføre alvorlige leverproblemer som f.eks. cirrose (ardannelse i leveren) eller leverkræft.
- Nogle mennesker, der er smittet med hepatitis B-virus, bliver bærere, og det betyder, at de ikke føler sig syge, men fortsat har virusset i kroppen og derfor fortsat kan smitte andre.
- Sygdommen spredtes ved, at smitten kommer ind i kroppen gennem kontakt med en smittet persons kropsvæsker, f.eks. skedeseekret, blod, sæd eller spyt. En moder, der er bærer af virusset, kan også give det videre til sit barn ved fødslen.
- De primære tegn på sygdommen er bl.a. milde influenzasymptomer (f.eks. hovedpine, feber og voldsom træthed), mørkfarvet urin, bleg afføring, gulfarvning af hud og øjne (gulsot). Det er dog ikke alle, der er smittet med hepatitis B, som ser syge ud eller føler sig syge.

Sådan virker HEPLISAV B

Når en person vaccineres med HEPLISAV B, hjælper det kroppens naturlige forsvar (immunsystemet) med at danne specifik beskyttelse (antistoffer) mod hepatitis B-virusset.

- HEPLISAV B indeholder en adjuvans, dvs. et stof, der forbedrer kroppens dannelse af antistoffer, og som bevirker, at beskyttelsen holder længere.

- For at opnå fuld beskyttelse mod hepatitis B skal man have et vaccinationsforløb med to injektioner af HEPLISAV B.
- HEPLISAV B anvendes ikke til at behandle personer, der allerede er smittet med hepatitis B-virusset, herunder personer, der er smittet med hepatitis B-virus, og som er blevet bærere af infektionen.

2. Det skal du vide, før du får HEPLISAV B

Du må ikke få HEPLISAV B:

- hvis du er allergisk over for et eller flere af bestanddelene i denne vaccine, herunder gær (anført i pkt. 6). Tegn på en allergisk reaktion er bl.a. hudkløe, udslæt, åndenød og hævet ansigt eller tunge.
- hvis du tidligere har haft en pludselig livstruende allergisk reaktion efter at have fået HEPLISAV B.

Du bør ikke få HEPLISAV B, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får HEPLISAV B.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får HEPLISAV B:

- hvis du har allergi over for en eller flere af bestanddelene i HEPLISAV B (se pkt. 6).
- hvis du tidligere har fået et helbredsproblem efter vaccination.
- besvimelse kan forekomme efter og endog før en injektion. Fortæl det derfor til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.
- hvis du er syg og har høj feber, for så vil lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken udskyde vaccinationen, til du har det bedre. En mindre infektion, f.eks. forkølelse, bør ikke være et problem, men lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil beslutte, om du stadig kan vaccineres.

Hvis du er i dialyse pga. et nyreproblem, eller hvis dit immunsystem er svækket, kan lægen være nødt til at tage en blodprøve for at tjekke, om vaccinationen har virket godt nok til at beskytte dig mod hepatitis B.

HEPLISAV B beskytter dig ikke mod andre leverinfektioner som hepatitis A, C og E.

Som med andre vacciner vil HEPLISAV B muligvis ikke beskytte alle personer, der får vaccinen. Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får HEPLISAV B.

Børn og unge

Da HEPLISAV B ikke er fuldt undersøgt hos unge under 18 år, bør det ikke anvendes i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med HEPLISAV B

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin/vaccine, for nylig har taget anden medicin/vaccine eller planlægger at tage anden medicin/vaccine.

Hvis HEPLISAV B gives samtidigt med en injektion med hepatitis B-immunglobuliner, som gives for at opnå øjeblikkelig, kortvarig beskyttelse mod hepatitis B-infektion, vil lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken sørge for, at de to vacciner indsprøjtes forskellige steder på kroppen.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får denne vaccine.

Det er ukendt, om HEPLISAV B udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Tal med lægen eller sygeplejersken om, hvorvidt du bør holde op med at amme eller ikke bør vaccineres med HEPLISAV B, idet der skal tages hensyn til fordelene ved amning for dit barn og fordelene ved vaccination for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan måske føle dig træt eller svimmel eller få hovedpine efter vaccination med HEPLISAV B. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner.

HEPLISAV B indeholder natrium og polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Dette lægemiddel indeholder 0,05 mg polysorbat 80 i hver dosis svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du HEPLISAV B

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil give dig HEPLISAV B som en injektion i en muskel, typisk i en overarm.

For voksne består vaccinationsforløbet af 2 injektioner:

- Den første injektion gives på en dato, som du aftaler med lægen eller sygeplejersken.
- Den anden injektion får du 1 måned senere.

For voksne med et nyreproblem, inklusive dem, der modtager hæmodialyse, er vaccinationsforløbet 4 injektioner:

- Den første indsprøjtning på en dato, som er aftalt med din læge eller sygeplejerske.
- Den anden injektion 1 måned efter den første injektion.
- Den tredje injektion 2 måneder efter den første injektion
- Den fjerde injektion 4 måneder efter den første injektion

Din læge vil fortælle dig, om du har brug for ekstra eller "booster"-injektioner i fremtiden.

Hvis du glemmer at komme til den anden vaccination

Tal med lægen, og aftal et nyt besøg.

Sørg for at få begge injektioner, da du ellers ikke vil være fuldt beskyttet. Når du har fået den første injektion af HEPLISAV B, skal de(n) efterfølgende injektion(er) også være med HEPLISAV B (du må ikke bruge en anden type hepatitis B-vaccine).

4. Bivirkninger

Denne vaccine kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 vaccinerede):

Du bør søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

Tegnene er bl.a. hævelse i ansigtet, lavt blodtryk, åndedrætsbesvær, bevidstløshed, feber, ledstivhed og hududslæt. Sådanne reaktioner starter typisk hurtigt efter en injektion.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 vaccinerede)

- Hovedpine
- Muskelsmerter (myalgi)
- Træthed (udmattethed)
- Smerter ved injektionsstedet
- Utilpashed

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 vaccinerede)

- Hævelser ved injektionsstedet
- Rødme ved injektionsstedet
- Feber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 vaccinerede)

- Allergiske reaktioner (herunder nældefeber, udslæt og kløe)
- Kvalme
- Opkastning
- Diarré
- Mavesmerter
- Allergiske reaktioner (nældefeber, udslæt og kløe)
- Kløe ved injektionsstedet

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 vaccinerede)

- Svimmelhed
- Stikkende eller brændende fornemmelse (paræstesi).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på etiketten og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

HEPLISAV B indeholder:

En dosis (0,5 ml) indeholder:

Aktive stoffer:

Hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg)^{1,2}

20 mikrogram

¹Adjuveret med 3.000 mikrogram CpG 1018-adjuvans, en 22-mer immunstimulerende oligonukleotid-sekvens.

²Dannet i gærceller (*Hansenula polymorpha*) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi. Stoffet CpG 1018 anvendes som adjuvans i denne vaccine. Adjuvanser er stoffer, der anvendes i vacciner til at accelerere, forbedre og/eller forlænge vaccinnens beskyttende virkning.

Øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, dinatriumphosphatdodecahydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker (se pkt. 2 ”HEPLISAV indeholder natrium og polysorbat 80”).

Udseende og pakningsstørrelser

HEPLISAV B er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til gullig opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (0,5 ml).

HEPLISAV B fås i pakker med 1 eller 5 fyldte sprøjter uden kanyle.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

HEPLISAV B:

- er en klar til let uigennemsigtig, farveløs til gullig opløsning, som bør være stort set uden

synlige partikler. Hvis indholdet ikke er som beskrevet, skal sprøjten bortskaffes.

- bør injiceres intramuskulært i deltoideusområdet på overarmen.
- bør ikke administreres i glutealområdet (balderne).
- bør ikke administreres intravenøst, subkutant eller intradermalt.
- bør ikke gives til personer med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- bør ikke gives til personer, der har akut, svær febril sygdom. Tilstedeværelse af en mindre infektion, f.eks. en forkølelse, er dog ikke en kontraindikation for immunisering.
- må ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte.

Som med alle injicerbare vacciner bør der være umiddelbar adgang til passende medicinsk behandling i tilfælde af sjældne anafylaktiske reaktioner efter administration af HEPLISAV B.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.