

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PreHevbri 10 Mikrogramm Injektionssuspension  
Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (1 ml) enthält:

Hepatitis-B-Oberflächenantigene (S [83%], pre-S2 [11%] und pre-S1 [6%])<sup>1,2</sup> 10 Mikrogramm

<sup>1</sup> Adsorbiert an 500 Mikrogramm Al<sup>3+</sup> als hydratisiertes Aluminiumhydroxid

<sup>2</sup> Hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion)

Klar, farblos mit feinem, weißem Bodensatz.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

PreHevbri wird angewendet zur aktiven Immunisierung gegen Infektionen, die durch alle bekannten Subtypen des Hepatitis-B-Virus bei Erwachsenen hervorgerufen werden.

Man kann davon ausgehen, dass eine Impfung mit PreHevbri auch gegen Hepatitis D schützt, da Hepatitis D (verursacht durch den Delta-Erreger) ohne eine Hepatitis-B-Infektion nicht auftritt.

Die Anwendung von PreHevbri sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Impfschema*

Das Impfschema besteht aus 3 Dosen (je 1 ml), die gemäß dem folgenden Impfschema verabreicht werden: erste Dosis zu einem gewählten Zeitpunkt; zweite Dosis 1 Monat nach der ersten Dosis; dritte Dosis 6 Monate nach der ersten Dosis.

##### *Auffrischungsimpfung*

Die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### *Ältere Personen*

Bei älteren Personen ab 65 Jahren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PreHevbri bei Kindern sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur begrenzte Daten vor.

### Art der Anwendung

PreHevbri ist intramuskulär (i.m.) in den Delta-Muskel zu injizieren.  
Injizieren Sie nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere allergische Reaktion, wie z. B. Anaphylaxie, nach einer früheren Dosis eines Hepatitis-B-Impfstoffs.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung verfügbar sein, um mögliche anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffs zu behandeln.

Bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung oder akuten Infektion leiden, sollte die Impfung verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichten Fiebers sollte kein Grund für einen Aufschub der Impfung sein.

Synkope (Ohnmacht) kann nach oder sogar vor jeder Impfung als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten. Dies kann während der Erholungsphase mit mehreren neurologischen Anzeichen einhergehen, wie z. B. vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen. Es ist wichtig, dass Maßnahmen zur Vermeidung von Verletzungen ergriffen werden.

Hepatitis B hat eine lange Inkubationszeit. PreHevbri wird eine Hepatitis-B-Infektion bei Personen, die zum Zeitpunkt der Verabreichung des Impfstoffs eine nicht erkannte Hepatitis-B-Infektion haben, nicht unbedingt verhindern.

Wie bei allen Impfstoffen wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Der Impfstoff verhindert keine Infektionen durch andere Erreger wie Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E oder andere Krankheitserreger, von denen bekannt ist, dass sie die Leber infizieren.

### Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff bei Personen, die eine Antikoagulationstherapie erhalten, oder bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung (wie Hämophilie) mit Vorsicht angewendet werden, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Blutergüssen kommen kann.

### Immundefizienz

Immungeschwächte Personen können eine verminderte Immunantwort auf PreHevbri zeigen. Für immungeschwächte Personen liegen nur begrenzte Daten vor. Es muss sichergestellt werden, dass eine schützende Antikörperkonzentration gemäß der Definition in den nationalen Empfehlungen und Richtlinien aufrechterhalten wird.

Patienten mit chronischer Lebererkrankung oder HIV-Infektion und Hepatitis-C-Träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Die Immunisierung mit dem Impfstoff könnte ratsam sein, da eine Hepatitis-B-Infektion bei diesen Patienten schwerwiegend sein kann. Die PreHevbri-Impfung sollte daher von Fall zu Fall vom Arzt in Erwägung gezogen werden.

Das von Hepatitis-B-Impfstoffen abgeleitete Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wurde nach der Impfung vorübergehend in Blutproben nachgewiesen. Der Nachweis von HBsAg im Serum hat möglicherweise innerhalb von 28 Tagen nach der Verabreichung von PreHevbri keinen diagnostischen Wert.

### Nierenfunktionsstörung

Bei Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten besteht das Risiko einer Exposition gegenüber dem Hepatitis-B-Virus, und sie haben ein höheres Risiko, sich chronisch zu infizieren. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine schützende Antikörperkonzentration gemäß den nationalen Empfehlungen und Leitlinien erreicht und aufrechterhalten wird.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### *Kalium*

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von PreHevbri mit anderen Impfstoffen vor. Die gleichzeitige Anwendung von PreHevbri mit anderen Impfstoffen wird nicht empfohlen.

Wenn eine gleichzeitige Verabreichung von PreHevbri und Immunglobulin erforderlich ist, sollten die Substanzen jeweils mit einer separaten Spritze an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung des Impfstoffs bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Impfung während der Schwangerschaft sollte nur durchgeführt werden, wenn das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob PreHevbri in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Impfung mit PreHevbri verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Impfung für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Aus der Anwendung von PreHevbri liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

PreHevbri hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen (z. B. Ermüdung, Kopfschmerzen, Schwindel) können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von PreHevbri in klinischen Studien basiert auf zwei kontrollierten klinischen Phase-III-Studien (Sci-B-Vac-001 und Sci-B-Vac-002), in denen 2920 Erwachsene mindestens eine Dosis PreHevbri erhielten.

Lokale und systemische Reaktionen nach der Injektion wurden mit Tagebuchkarten über einen Zeitraum von 7 Tagen überwacht, beginnend am Tag jeder Impfung (aktiv abgefragte unerwünschte Ereignisse).

Die häufigsten abgefragten lokalen Reaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (72,2 %), Druckempfindlichkeit (71,2 %) und lokaler Pruritus/Juckreiz (12,2 %). Die häufigsten abgefragten systemischen Reaktionen waren Myalgie (41,7 %), Ermüdung (37,5 %) und Kopfschmerzen (36,3 %).

Die Häufigkeit und der Schweregrad der abgefragten unerwünschten Ereignisse nahmen bei aufeinanderfolgenden Impfungen im Allgemeinen ab oder blieben ähnlich.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Informationen in der nachstehenden Tabelle basieren auf Daten aus den beiden zulassungsrelevanten Studien und umfassen sowohl aktiv abgefragte als auch spontan gemeldete Nebenwirkungen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit**

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall <sup>1</sup> , Übelkeit/Erbrechen <sup>1</sup>	Häufig
	Bauchschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Pruritus an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Ermüdung <sup>1</sup> , Schwellung an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Rötung an der Injektionsstelle <sup>1</sup>	Sehr häufig
	Bluterguss an der Injektionsstelle	Häufig
	Fieber <sup>1</sup>	Häufig
	Kopfschmerzen <sup>1</sup>	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie <sup>1</sup>	Sehr häufig
	Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria, Pruritus	Gelegentlich
	Ausschlag	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzgefühl (Flush), Hitzewallungen	Gelegentlich

<sup>1</sup> Mithilfe von Tagebuchkarten erfasste lokale und systemische Nebenwirkungen. Die auf den Tagebuchkarten erfassten unerwünschten Ereignisse umfassten lokale (Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Erythem/Rötung, Pruritus/Juckreiz und Ödem/Schwellung) und systemische (Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Fieber, Ermüdung und Myalgie) unerwünschte Ereignisse.

#### Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Es liegen nur in begrenztem Umfang Sicherheitsdaten zu immungeschwächten Erwachsenen, zuvor gegen Hepatitis B geimpften Erwachsenen und Erwachsenen mit chronischem Nierenversagen (einschließlich Dialysepatienten) vor.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hepatitis-B-Impfstoffe, gereinigtes Antigen ATC-Code J07BC01

#### Wirkmechanismus

PreHevri enthält die vollständige antigene Zusammensetzung des Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigens, einschließlich der kleinen (S), mittleren (pre-S2) und großen (pre-S1) Hepatitis-B-Oberflächenantigene in einer virusähnlichen Partikelstruktur und verleiht durch die Stimulation einer spezifischen Immunantwort, gemessen durch die Induktion von Anti-HBs-Antikörpern bei einer Konzentration von  $\geq 10$  mIU/ml, Immunität gegen alle bekannten Subtypen der Hepatitis-B-Virusinfektion

### Klinische Immunogenität

Die Immunogenität von PreHevbri wurde im Vergleich zu einem zugelassenen Hepatitis-B-Impfstoff (Engerix-B) in zwei randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien an Erwachsenen untersucht. PreHevbri und Engerix-B wurden im Rahmen eines 3-Dosen-Schemas nach 0, 1 und 6 Monaten verabreicht.

#### Studie Sci-B-Vac-001 bei Erwachsenen im Alter von $\geq 18$ Jahren

Der primäre Immunogenitätsendpunkt der Studie war die Seroprotektionsrate (SPR), definiert als der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit Anti-HBs-Spiegeln von  $\geq 10$  mIU/ml. Die beiden hierarchisch getesteten co-primären Analysen waren: (1) Nichtunterlegenheit von PreHevbri im Vergleich zu Engerix B am Tag 196, 4 Wochen nach Erhalt der dritten Dosis, bei allen Erwachsenen im Alter von  $\geq 18$  Jahren und (2) Überlegenheit von PreHevbri im Vergleich zu Engerix-B bei Probanden im Alter von  $\geq 45$  Jahren am Tag 196.

Nichtunterlegenheit war erreicht, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der SPR-Differenz (PreHevbri minus Engerix B) mehr als -5 % betrug. Überlegenheit war erreicht, wenn die untere Grenze des 95 %-KI der SPR-Differenz (PreHevbri minus Engerix B) mehr als 0 % betrug.

Die Studie erreichte beide co-primären Endpunkte. Die SPR von Probanden im Alter von  $\geq 18$  Jahren in der PreHevbri-Gruppe war der Engerix-B-Gruppe am Studientag 196 nicht unterlegen (91,4 % gegenüber 76,5 %), und die SPR von Probanden im Alter von  $\geq 45$  Jahren war der Engerix-B-Gruppe am Studientag 196 überlegen (89,4 % gegenüber 73,1 %). Es wurden für PreHevbri im Vergleich zu Engerix-B zu allen Zeitpunkten höhere SPR- und Anti-HBs-Titer (GMK, geometrische mittlere Konzentration) festgestellt (Tabelle 2), mit Spitzenwerten am Tag 196 (1 424,52 mIE/ml gegenüber 235,43 mIE/ml) und persistierenden Titern am Tag 336 (546,79 mIE/ml gegenüber 83,48 mIE/ml). Die Ergebnisse waren in allen wichtigen Untergruppen auf Grundlage von Alter, Geschlecht, Diabetes-Status, BMI, täglichem Alkoholkonsum und Raucherstatus konsistent, wobei alle unteren Grenzen der 95 %-KIs der SPR-Differenz über dem vorgegebenen Grenzwert für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit lagen (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Seroprotektionsrate (SPR) und geometrische mittlere Konzentration (GMK) der Anti-HBs-Titer von PreHevbri und Engerix B am Tag 196**

Studienpopulation und -untergruppen	PreHevbri			Engerix B			SPR-Differenz (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (95 %-KI)	GMK (mIE/ml)	N	SPR (95 %-KI)	GMK (mIE/ml)	Differenz (95 %-KI)
Erwachsene (ab 18 Jahre)	718	91,36 % (89,07; 93,32)	1 424,52	723	76,49 % (73,22; 79,53)	235,43	14,88 % (11,18; 18,63)
Altersgruppe 18-44 Jahre	125	99,20 % (95,62; 99,98)	4 550,39	135	91,11 % (84,99; 95,32)	727,67	8,09 % (3,40; 14,22)
Altersgruppe 45-64 Jahre	325	94,77 % (91,76; 96,92)	1 558,30	322	80,12 % (75,34; 84,34)	274,80	14,65 % (9,75; 19,81)
Altersgruppe ab 65 Jahre	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 (ab 18 Jahre)	54	83,33 % (70,71; 92,08)	448,89	60	58,33 % (44,88; 70,93)	73,68	25,00 % (8,37; 40,36)
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (ab 18 Jahre)	269	89,22 % (84,89; 92,66)	1 005,16	254	68,11 % (61,99; 73,80)	131,35	21,11 % (14,29; 27,97)

N = Anzahl der bewerteten Per-Protokoll-Probanden; SPR = Seroprotektionsrate, definiert als Anti-HBs-Titer  $\geq 10$  mIE/ml im Serum; GMK = Geometrische mittlere Konzentration (bereinigt)

Die Probanden in Sci-B-Vac-001, die entweder PreHevbri oder Engerix B erhielten, wurden in drei Altersgruppen unterteilt: 18-44 Jahre (n = 125 gegenüber n = 135 Personen), 45-64 Jahre (n = 325 gegenüber n = 322) und ab 65 Jahre (n = 268 gegenüber n = 266). PreHevbri erzielte am Tag 196, vier Wochen nach der dritten Dosis, in jeder dieser Gruppen höhere Seroprotektionsraten (18-44 Jahre:

99,2 % gegenüber 91,1 %; 45-64 Jahre: 94,8 % gegenüber 80,1 %; ab 65 Jahre: 83,6 % gegenüber 64,7 %).

#### Studie Sci-B-Vac-002 bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 45 Jahren

Der primäre Endpunkt der Studie war der Vergleich von 3 Chargen PreHevbri und Engerix-B hinsichtlich der Immunantwort, die durch Messung der GMK von Anti-HBs beurteilt wurde. Die Daten aus den drei Chargen wurden kombiniert (gepoolt), um nachzuweisen, dass die SPR am Studientag 196, 4 Wochen nach dem Ende des 3-Dosen-Schemas von PreHevbri, Engerix-B nicht unterlegen war. Die Nichtunterlegenheit von PreHevbri im Vergleich zu Engerix B basierte auf dem Unterschied bei der SPR und der unteren Grenze des zweiseitigen 95 %-KI unter Verwendung des vorher festgelegten Grenzwerts von -5 %.

Die GMK der Anti-HBs-Titer in den PreHevbri-Gruppen war in allen drei Chargen einheitlich und zu allen Zeitpunkten höher als bei Engerix B, auch bei den Spitzenwerten am Studientag 196 (Charge A: 5 979,5 mIE/ml; Charge B: 4 855,3 mIE/ml; Charge C: 5 553,2 mIE/ml gegenüber 1 526,3 mIE/ml). Der SPR in der gepoolten PreHevbri-Gruppe war zu jedem Zeitpunkt ebenfalls höher als bei Engerix B und zeigte die Nichtunterlegenheit am Tag 196 (99,3 gegenüber 94,8) nach dem erforderlichen 3-Dosen-Zyklus (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Seroprotektionsrate (SPR) und geometrische mittlere Konzentration (GMK) der Anti-HBs-Titer von PreHevbri und Engerix B bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 45 Jahren**

Zeitpunkt	PreHevbri gepoolt			Engerix B			SPR-Differenz (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (95 %-KI)	GMK (mIE/ml)	N	SPR (95 %-KI)	GMK (mIE/ml)	Differenz (95 %-KI)
Tag 196	1 753	99,26 % (98,74; 99,60)	5 443,07	592	94,76 % (92,65; 96,41)	1 526,26	4,49 (2,90; 6,63)
Tag 336	1 718	98,66 % (98,00; 99,15)	2 093,80	580	92,41 % (89,95; 94,43)	473,02	6,25 (4,26; 8,74)

N = Anzahl der Studienteilnehmer in der Per-Protokoll-Untergruppe 2 (erhielten alle 3 Dosen in den Monaten 0, 1 und 6); SPR = Seroprotektionsrate definiert als prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit Anti-HBs-Titern  $\geq 10$  mIE/ml im Serum; gepooltes PreHevbri umfasst die PreHevbri-Chargen A, B und C

Die Sicherheit und Immunogenität von PreHevbri, die in den beiden zulassungsrelevanten Studien Sci-B-Vac 001 und Sci-B-Vac 002 beobachtet wurden, stützen die in 11 früheren Studien mit Erwachsenen ermittelten Ergebnisse.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für PreHevbri eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Studienergebnisse für alle pädiatrischen Altersklassen für die Prävention einer Hepatitis-B-Virusinfektion gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des in PreHevbri verwendeten Hepatitis-B-Oberflächenantigens wurden nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe (einschließlich lokaler Verträglichkeit) und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.



## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Kaliumchlorid  
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat  
Kaliumdihydrogenphosphat  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

Für Adsorbens, siehe Abschnitt 2.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, sollte dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Suspension in einer Durchstechflasche aus Glas zur Einmalentnahme, ausgestattet mit einem Gummistopfen und versiegelt mit einem Aluminiumverschluss mit einem farbigen Flip-off-Oberteil aus Kunststoff.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Der Impfstoff sollte unter aseptischen Bedingungen angewendet werden.

Die Suspension sollte vor der Anwendung gut geschüttelt werden.

Die Suspension ist nach dem Mischen leicht weiß und undurchsichtig. Nach dem Absetzen ist die Lösung klar und farblos mit weißem Bodensatz.

Die Suspension ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen. Falls Fremdpartikel erkennbar sind und/oder das Aussehen von der Beschreibung abweicht, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, No. 714  
1062EA Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1641/001  
EU/1/22/1641/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

#### **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PreHevri 10 Mikrogramm Injektionssuspension  
Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)  
Zur Anwendung bei Erwachsenen

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 10 µg Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S, pre-S1, pre-S2).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dodecahydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Aluminiumhydroxidgel, Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension  
10 x 1 ml Einzeldosis-Durchstechflaschen  
1 x 1 ml Einzeldosis-Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären Anwendung  
Packungsbeilage beachten.  
Vor Gebrauch gut schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verw. bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.



In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES INHABERS DER ZULASSUNG**

VBI Vaccines B.V.  
Delflandlaan 1  
Queen's Tower, No. 714  
1062EA Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1641/001 10 x 1 ml Einzeldosis-Durchstechflaschen  
EU/1/22/1641/002 1 x 1 ml Einzeldosis-Durchstechflasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****Etikett der Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

PreHevbri 10 Mikrogramm Injektion  
Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

i.m.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 mL

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### **PreHevbri Injektionssuspension** Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert)

▼ Dieser Impfstoff unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist PreHevbri und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie PreHevbri erhalten?
3. Wie wird PreHevbri verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PreHevbri aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist PreHevbri und wofür wird es angewendet?**

PreHevbri ist ein Impfstoff, der Infektionen verhindert, die durch das Hepatitis-B-Virus verursacht werden. Es wird bei Erwachsenen zum Schutz vor allen bekannten Arten des Hepatitis-B-Virus angewendet.

PreHevbri kann auch vor Hepatitis-D schützen, die nur bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Infektion auftreten kann.

#### **Was ist Hepatitis B?**

- Hepatitis B ist eine Infektionskrankheit der Leber, die durch ein Virus verursacht wird. Eine Hepatitis-B-Virusinfektion kann schwerwiegende Leberprobleme wie „Zirrhose“ (Vernarbung der Leber) oder Leberkrebs verursachen.
- Manche mit dem Hepatitis-B-Virus infizierte Personen werden zu Trägern, was bedeutet, dass sie sich möglicherweise nicht krank fühlen, aber das Virus weiter im Körper haben und weiterhin andere Personen infizieren können.
- Die Krankheit breitet sich aus, indem das Hepatitis-B-Virus durch den Kontakt mit den Körperflüssigkeiten einer infizierten Person, wie z. B. in Vagina, Blut, Samenflüssigkeit oder Spucke (Speichel), in den Körper gelangt. Eine Mutter, die Träger des Virus ist, kann das Virus außerdem bei der Geburt an ihr Kind weitergeben.
- Die Hauptanzeichen der Erkrankung sind unter anderem leichte Grippe-symptome (wie z. B. Kopfschmerzen und Fieber), starke Ermüdung, dunkler Urin, blasser Stuhl [Fäzes] sowie Gelbfärbung der Haut und Augen [Gelbsucht]. Manche Personen mit Hepatitis B sehen jedoch nicht krank aus bzw. fühlen sich nicht krank.

## Wie wirkt PreHevbri?

Wenn einer Person der PreHevbri-Impfstoff verabreicht wird, hilft er dem natürlichen Abwehrsystem des Körpers (Immunsystem), einen spezifischen Schutz (Antikörper) gegen das Hepatitis-B-Virus zu bilden.

- PreHevbri enthält eine Substanz (ein sogenanntes „Adsorbens“), die die Bildung von Antikörpern im Körper verbessert und dafür sorgt, dass der Schutz länger anhält.
- Um einen vollständigen Schutz gegen Hepatitis B zu gewährleisten, ist eine Impfserie mit drei Injektionen von PreHevbri erforderlich.
- PreHevbri wird nicht zur Behandlung von Personen angewendet, die bereits mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert sind, sowie auch nicht von Personen, die sich in der Vergangenheit infiziert haben und nun Träger des Virus sind.
- PreHevbri ist ein „3-Antigen“-Impfstoff, der kleine Mengen der drei Antigene (pre-S1, pre-S2, S) aus der „äußeren Hülle“ des Hepatitis-B-Virus enthält. Diese „äußere Hülle“ ist nicht infektiös und kann Sie nicht krank machen.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie PreHevbri erhalten?

### PreHevbri darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffs sind. Anzeichen einer allergischen Reaktion können Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schneller Herzschlag, Schwitzen und Bewusstlosigkeit sein.
- wenn Sie schon einmal eine plötzliche, lebensbedrohliche allergische Reaktion auf einen Impfstoff gegen Hepatitis B hatten.

Sie dürfen PreHevbri nicht erhalten, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einer medizinischen Fachkraft, bevor Sie PreHevbri erhalten.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird sicherstellen, dass für den Fall, dass bei Ihnen nach der Impfung eine plötzliche und seltene anaphylaktische Reaktion (eine sehr schwere allergische Reaktion mit Symptomen wie Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schneller Herzschlag, Schwitzen und Bewusstlosigkeit) auftritt, eine geeignete medizinische Behandlung unmittelbar verfügbar ist. Eine solche Reaktion kann bei der Injektion jedes Impfstoffs auftreten, auch bei PreHevbri. **Nehmen Sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch**, wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, nachdem Sie die Injektion erhalten haben, da dies eine lebensbedrohliche allergische Reaktion sein könnte.
- Eine Ohnmacht kann nach oder sogar vor einer Nadelinjektion auftreten. Informieren Sie daher den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion ohnmächtig geworden sind.
- Wenn Sie an hohem Fieber erkrankt sind, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, damit die Impfung gegebenenfalls aufgeschoben werden kann, bis Sie sich besser fühlen. Eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte kein Problem darstellen. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird entscheiden, ob Sie trotzdem geimpft werden können.
- Wenn Sie eine geringe Zahl von Blutplättchen oder eine Blutgerinnungsstörung haben, können nach der Injektion Blutungen oder Blutergüsse auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine dieser Erkrankungen haben.
- PreHevbri wird eine Hepatitis-B-Infektion bei Personen, die zum Zeitpunkt der Verabreichung des Impfstoffs eine nicht erkannte Hepatitis-B-Infektion haben, nicht unbedingt verhindern.
- Wie bei jedem Impfstoff schützt PreHevbri möglicherweise nicht alle geimpften Personen.
- PreHevbri schützt Sie nicht vor anderen Leberinfektionen wie Hepatitis A, C und E.

- Wenn Sie aufgrund eines Nierenproblems Dialysepatient sind oder wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist, muss Ihr Arzt möglicherweise einen Bluttest durchführen, um zu prüfen, ob die Impfung ausreichend gewirkt hat, um Sie vor Hepatitis B zu schützen.

Wenn Sie Bedenken haben oder sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einer medizinischen Fachkraft, bevor Sie PreHevbri erhalten.

### **Kinder und Jugendliche**

PreHevbri wurde bei Kindern unter 18 Jahren nicht vollständig untersucht; es sollte in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

### **Anwendung von PreHevbri zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer Impfstoffe.

Zusätzlich zu PreHevbri erhalten Sie möglicherweise eine Injektion mit Hepatitis-B-Immunglobulinen. Dadurch erhalten Sie einen sofortigen kurzfristigen Schutz vor einer Hepatitis-B-Infektion. In diesem Fall wird Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass die beiden Injektionen in verschiedene Körperteile verabreicht werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Impfstoffs Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob PreHevbri in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob die Risiken und der Nutzen des Stillens Ihres Kindes gegenüber dem Nutzen der Impfung überwiegen und ob Sie das Stillen beenden sollten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

PreHevbri hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Sie sich müde fühlen, Kopfschmerzen haben oder sich nach der Impfung schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder gut fühlen.

### **PreHevbri enthält Natrium und Kalium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

## **3. Wie wird PreHevbri verabreicht?**

PreHevbri wird Ihnen von einem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal als Injektion verabreicht. Der Impfstoff wird in der Regel in einen Muskel in Ihrem Oberarm injiziert.

Sie erhalten insgesamt drei Injektionen. Die einzelnen Injektionen werden an separaten Terminen verabreicht:

- 1. Injektion: an einem mit Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischen Fachpersonal vereinbarten Datum;
- 2. Injektion: 1 Monat nach der ersten Injektion;
- 3. Injektion: 6 Monate nach der ersten Injektion.

Die empfohlene Dosis für jede Injektion beträgt 10 Mikrogramm (1 ml Injektionssuspension).

#### **Wenn Sie einen geplanten Impftermin mit PreHevbri versäumt haben**

Wenn Sie eine geplante Dosis versäumt haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, um einen weiteren Besuch zu vereinbaren, an dem Sie die versäumte Dosis erhalten.

Achten Sie darauf, dass Sie alle drei Injektionen erhalten, da Sie sonst möglicherweise nicht vollständig geschützt sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Impfstoffe kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Starke Ermüdung;
- Schmerzen oder Empfindlichkeit an der Injektionsstelle;
- Juckreiz an der Injektionsstelle;
- Muskelschmerzen;
- Kopfschmerzen.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall;
- Übelkeit oder Erbrechen;
- Bauchschmerzen;
- Rötung, Bluterguss oder Schwellung an der Injektionsstelle;
- Ausschlag;
- Schwindelgefühl;
- Gelenkschmerzen;
- Fieber.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- geschwollene Lymphknoten;
- Nesselsucht oder juckende Haut;
- Hitzegefühl (Flush) oder Hitzewallungen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Impfstoffs zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist PreHevbri aufzubewahren?**

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Durchstechflaschen im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Entsorgen Sie Impfstoffe nicht im Abwasser. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was PreHevbri enthält**

Eine Dosis (1 ml) enthält:

- Wirkstoffe: 10 Mikrogramm Hepatitis-B-Oberflächenantigene (S [83 %], pre-S2 [11 %] und pre-S1 [6 %])<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Adsorbiert an 500 Mikrogramm Al<sup>3+</sup> als hydratisiertes Aluminiumhydroxid

<sup>2</sup> Hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Zwerghamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie

- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Dinatriumphosphat-Dodecahydrat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie PreHevbri aussieht und Inhalt der Packung**

PreHevbri ist eine klare, farblose Suspension mit einem feinen, weißen Bodensatz. Wenn die Durchstechflasche geschüttelt wird, entsteht eine leicht weiße, undurchsichtige Suspension.

PreHevbri ist in Durchstechflaschen mit 1 ml erhältlich. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es sind Packungen mit 1 oder 10 Einzeldosis-Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Niederlande

### **Hersteller**

MIAS Pharma Limited

Suite 1, First Floor, Stafford House

Strand Road

Portmarnock, D13 WC83

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**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

**Lietuva**

VBI Vaccines B.V.  
Netherlands  
Tel: +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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Valneva Austria GmbH  
Austria  
Tel: +43 120620 1400  
e-mail: medinfo@valneva.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Impfstoff sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu>.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

**Aufbewahrung**

- Die Durchstechflaschen sollten im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und im Originalkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht einfrieren.

**Vorbereitung**

- Der Impfstoff sollte unter aseptischen Bedingungen angewendet werden.
- Die Suspension ist nach dem Mischen leicht weiß und undurchsichtig. Nach dem Absetzen ist die Lösung klar und farblos mit weißem Bodensatz.

- Die Suspension ist vor der Anwendung visuell zu überprüfen. Falls Fremdpartikel erkennbar sind und/oder das Aussehen von der Beschreibung abweicht, ist der Impfstoff zu verwerfen.
- Die Durchstechflasche sollte vor der Anwendung gut geschüttelt werden.

#### Anwendung

- PreHevbri ist intramuskulär in den Deltamuskel zu injizieren.
- Injizieren Sie PreHevbri nicht in den Glutealmuskel oder intradermal oder intravaskulär.
- Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- PreHevbri darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen