

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PreHevбри 10 микрограма инжекционна суспензия  
Ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна, адсорбирана)  
Hepatitis B vaccine (recombinant, adsorbed)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (1 ml) съдържа:

Повърхностни антигени на вируса на хепатит В (S [83 %], pre-S1 [11 %] и pre-S2 [6 %])<sup>1,2</sup>  
10 микрограма

<sup>1</sup> Адсорбиран върху 500 микрограма Al<sup>3+</sup> като алуминиев хидроксид, хидратиран

<sup>2</sup> Произведен в овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия (инжекция)  
Бистър, безцветен, с фина бяла утайка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

PreHevбри е предназначен за активна имунизация срещу инфекция, причинена от всички известни подтипове на вируса на хепатит В при възрастни.

Може да се очаква, че хепатит D също ще бъде предотвратен чрез имунизация с PreHevбри, тъй като хепатит D (причинен от делта агент) не се развива без съществуването на хепатит В инфекция.

Употребата на PreHevбри следва да бъде в съответствие с официалните препоръки.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Ваксинационна схема*

Ваксинационната схема се състои от 3 дози (по 1 ml всяка), прилагани съгласно следната схема: първа доза на избрана дата; втора доза 1 месец след първата доза; трета доза 6 месеца след първата доза.

##### *Бустер доза*

Не е установена необходимостта от бустер доза. Липсват данни.

### *Популация в старческа възраст*

Не се изискват корекции на дозата при възрастни хора на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.1).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на PreHevbrî при деца не са установени. Има ограничени данни.

### Начин на приложение

PreHevbrî трябва да се инжектира интрамускулно (i.m.) в делтоидната област.

Да не се инжектира интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка алергична реакция, например анафилаксия, след прилагане на доза от друга ваксина срещу хепатит В в миналото.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Както при всички инжекционни ваксини, трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение, за да се овладеят възможните анафилактични реакции след приложение на ваксината.

Ваксинирането трябва да се отложи при участници, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или леко повишена температура не трябва да забавя ваксинацията.

След или дори преди всяка ваксинация може да настъпи синкоп (припадък) като психогенен отговор на инжектирането с игла. Това може да бъде придружено от няколко неврологични симптоми, например преходни нарушения на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да спазват процедурите за избягване на наранявания.

Хепатит В има дълъг инкубационен период. PreHevbrî може да не предотврати хепатит В инфекция при лица, които към момента на прилагане на ваксината имат неразпозната форма на инфекция с хепатит В.

Както при всяка друга ваксина, защитен имунен отговор може да не бъде провокиран при всички ваксинирани.

Ваксината не може да предотврати инфекция от други причинители като хепатит А, хепатит С и хепатит Е, както и други патогени, за които е известно, че инфектират черния дроб.

### Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването

Както при други интрамускулни инжекции, ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или такива с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (напр. хемофилия), тъй като след интрамускулно приложение при тях може да настъпи кръвене или образуване на синини.

### Имуnen дефицит

Имунокомпрометираните лица може да имат намален имуnen отговор към PreHevbr1. Има ограничени данни при имунокомпрометираната популация. Трябва да се обърне внимание на поддържането на защитно ниво на антитела, както е определено в националните препоръки и насоки.

Пациенти с хронично чернодробно заболяване или с ХИВ инфекция или носители на хепатит С не трябва да бъдат изключвани от ваксиниране срещу хепатит В. Поставянето на ваксината може да е препоръчително, тъй като хепатит В инфекцията може да протече тежко при тези пациенти: ваксинацията с PreHevbr1 трябва да се прецени от лекаря за всеки отделен случай.

След ваксинация в кръвни проби временно се установява наличие на повърхностен антиген на вируса на хепатит В (HBsAg) като резултат от ваксинацията. Откриването на HBsAg в серума може да няма диагностична стойност в рамките на 28 дни след прилагането на PreHevbr1.

### Бъбречно увреждане

При пациентите преди хемодиализа и по време на хемодиализата съществува риск от експозиция на вируса на хепатит В, както и по-висок риск от хронична инфекция. Трябва да се обърне специално внимание, така че да е сигурно, че се постига и поддържа защитно ниво на антителата, както е определено от националните препоръки и насоки.

### Помощни вещества с известно действие

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### *Калий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий“.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Няма данни за едновременното приложение на PreHevbr1 с други ваксини. Не се препоръчва едновременната употреба на PreHevbr1 с други ваксини.

При необходимост от едновременно приложение на PreHevbr1 и имуноглобулини, те трябва да се прилагат с различни спринцовки на отделни места за инжектиране.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на ваксината при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Ваксинация по време на бременност трябва да се извършва само ако съотношението полза/риск при всеки отделен случай превишава възможните рискове за плода.

### Кърмене

Не е известно дали PreHevbr1 се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи ваксинация с PreHevbrī, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от ваксинацията за жената.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта от употребата на PreHevbrī върху фертилитета при хора.

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

PreHevbrī не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, споменати в точка 4.8 (напр. умора, главоболие, замайване), обаче могат временно да повлияят способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на PreHevbrī при клиничните изпитвания се базира на две контролирани клинични изпитвания фаза 3 (Sci-B-Vac-001 и Sci-B-Vac-002), в които 2920 възрастни са получили най-малко една доза PreHevbrī.

Локалните и системните реакции след инжектиране са наблюдавани, като са използвани карти дневници за период от 7 дни, започвайки от деня на всяка ваксинация (активно търсени нежелани събития).

Най-честите активно търсени локални реакции са болка на мястото на инжектиране (72,2 %), чувствителност (71,2 %) и локален пруритус/сърбеж (12,2 %). Най-честите активно търсени системни реакции са миалгия (41,7 %), умора (37,5 %) и главоболие (36,3 %).

Честотата и тежестта на активно търсените нежелани събития като цяло са намалели или са останали сходни с последващите ваксинации.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Информацията в таблицата по-долу е взета от данни от две основни проучвания и включва както активно търсени, така и спонтанно съобщени нежелани реакции.

Честотата на нежеланите реакции се определя, както следва:

Много чести: ( $\geq 1/10$ )

Чести: ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести: ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Редки: ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ )

Много редки: ( $< 1/10\ 000$ )

При всяко групиране в зависимост от честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции по системо-органен клас и честота**

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария <sup>1</sup> , гадене/повръщане <sup>1</sup>	Чести
	Коремна болка	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , чувствителност на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , пруритус на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , умора <sup>1</sup> ,	Много чести
	Подуване на мястото на инжектиране <sup>1</sup> , зачервяване на мястото на инжектиране <sup>1</sup>	Чести
	Посиняване на мястото на инжектиране	Чести
	Треска <sup>1</sup>	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие <sup>1</sup>	Много чести
	Замаяност	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия <sup>1</sup>	Много чести
	Артралгия	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, пруритус	Нечести
	Обрив	Чести
Съдови нарушения	Зачервяване, горещи вълни	Нечести

<sup>1</sup> Локални и системни нежелани реакции, събрани с помощта на карти дневници. Нежеланите събития, събрани чрез карти дневници, включват локални (болка, чувствителност, еритем/зачервяване, пруритус/сърбеж и оток/подуване) и системни (гадене/повръщане, диария, главоболие, повишена температура, умора и миалгия) активно търсени нежелани събития.

#### Допълнителна информация при специални популации

Данните за безопасност са ограничени при имунокомпрометирани възрастни, при възрастни, ваксинирани преди това за хепатит В, и при възрастни с хронична бъбречна недостатъчност, включително при пациенти на хемодиализа.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини срещу хепатит В, пречистен антиген, АТС код: J07BC01

#### Механизъм на действие

PreHevBri съдържа пълния антигенен състав на повърхностния антиген на вируса на хепатит В, включително малките (S), средните (pre-S2) и големите (pre-S1) повърхностни антигени на вируса на хепатит В в частици със структура, подобна на вируса и осигурява имунитет срещу всички известни подтипове на вируса, причиняващи хепатит В чрез стимулиране на

специфичен имунен отговор, измерен чрез индукция на анти-HBs антитела при нива  $\geq$  10 mIU/ml.

#### Клинична имуногенност

Имуногенността на PreHevбри е оценена чрез сравняване с разрешена за употреба ваксина срещу хепатит В (Engerix-B) в две рандомизирани, активно контролирани, двойнозаслепени, многоцентрови клинични изпитвания фаза 3 при възрастни. PreHevбри и Engerix-B се прилагат в 3-дозова схема на 0, 1 и 6 месеца.

#### Проучване SCI-B-VAC-001 при възрастни на възраст $\geq$ 18 години

Първичната крайна точка за имуногенност на проучването е нивото на серопротекция (seroprotection rate, SPR), определено като процент от участниците с нива на анти-HBs от  $\geq$  10 mIU/ml. Двата съставни първични анализа, тествани йерархично, са: (1) не по-малка ефикасност на PreHevбри в сравнение с Engerix B в ден 196, 4 седмици след получаване на третата доза при всички възрастни на възраст  $\geq$  18 години и (2) превъзходство на PreHevбри в сравнение с Engerix-B при участници на възраст  $\geq$  45 години в ден 196.

Не по-малка ефикасност е постигната, ако долната граница на 95 % доверителен интервал (CI) на разликата в SPR (PreHevбри минус Engerix B) е по-голяма от -5 %. Превъзходството е изпълнено, ако долната граница на 95 % CI на разликата в SPR (PreHevбри минус Engerix B) е по-голяма от 0 %.

Проучването постигна едновременно и двете съставни първични крайни точки. SPR при участници на възраст  $\geq$  18 години в групата с PreHevбри е не по-малко от това в групата с Engerix B в ден 196 от проучването (91,4 % спрямо 76,5 %), а SPR при участници на възраст  $\geq$  45 години е по-високо от групата с Engerix B в ден 196 от проучването (89,4 % спрямо 73,1 %). По-високи титри на анти-HBs и по-високо SPR (GMC, средна геометрична концентрация) се отбелязват за PreHevбри в сравнение с Engerix-B във всички времеви точки (Таблица 2), с пикови титри в ден 196 (1424,52 mIU/ml спрямо 235,43 mIU/ml) и постоянни титри в ден 336 (546,79 mIU/ml спрямо 83,48 mIU/ml). Резултатите в различните основни подгрупи, основани на възраст, пол, статус за наличие на диабет, ИТМ, дневна консумация на алкохол и тютюнопушене, са сходни, като всички по-ниски граници на 95 % CI на разликата в SPR са над предварително зададената граница за не по-малка ефикасност и превъзходство (Таблица 2).

**Таблица 2: Ниво на серопротекция (SPR) и средна геометрична концентрация (GMC) на титрите на анти-HBs на PreHevбри и engerix B в ден 196**

Изследвана популация и подгрупи	PreHevбри			Engerix B			Разлика в SPR (PreHevбри – Engerix B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	Разлика (95 % CI)
Възрастни (над 18 години)	718	91,36 % (89,07; 93,32)	1424,52	723	76,49 % (73,22; 79,53)	235,43	14,88 % (11,18; 18,63)
Възраст 18 – 44 години	125	99,20 % (95,62; 99,98)	4550,39	135	91,11 % (84,99; 95,32)	727,67	8,09 % (3,40; 14,22)
Възраст 45 – 64 години	325	94,77 % (91,76; 96,92)	1558,30	322	80,12 % (75,34; 84,34)	274,80	14,65 % (9,75; 19,81)
Над 65 години	268	83,58 (78,59; 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59; 70,40)	64,31	18,92 % (11,60; 26,14)
С диабет (над 18 години)	54	83,33 % (70,71; 92,08)	448,89	60	58,33 % (44,88; 70,93)	73,68	25,00 % (8,37; 40,36)
ИТМ >30 kg/m <sup>2</sup> (над 18 години)	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 = брой оценявани участници в набор по протокол; SPR = ниво на серопротекция, определено като анти-HBs титри  $\geq 10$  mIU/ml в серум; GMC = средна геометрична концентрация (коригирана)

Стратификацията на участниците при включването в Sci-B-Vac-001, които да получат PreHevбри или Engerix B, е в три възрастови групи: възраст 18 – 44 години (n = 125 спрямо n = 135 пациенти), възраст 45 – 64 години (n = 325 спрямо n = 322 и възраст над 65 години (n = 268 спрямо n = 266). PreHevбри постига по-високи нива на серопротекция във всяка от тези групи в ден 196, четири седмици след третата доза (на възраст 18 – 44 години: 99,2 % спрямо 91,1 %; възраст 45 – 64 години: 94,8 % спрямо 80,1 %; възраст над 65 години: 83,6 % спрямо 64,7 %).

#### Проучване SCI-B-VAC-002 при възрастни на възраст 18 – 45 години

Първичната крайна точка на проучването е да се сравнят 3 партии PreHevбри и Engerix-B по отношение на имунния отговор, оценен чрез измерване на GMC на anti-HBs. Данните от трите партии са комбинирани (сборни), за да се демонстрира, че SPR в ден 196 от проучването, 4 седмици след завършване на тридозовия режим с PreHevбри, не е по-ниско от това при Engerix-B. Не по-малката ефикасност на PreHevбри в сравнение с Engerix B се базира на разликата в SPR и долната граница на 2-страненния 95 % CI, като се използва предварително зададената граница от -5 %.

GMC на титрите на анти-HBs в групите с PreHevбри са съпооставими и в трите партии и по-високи от Engerix B във всички времеви точки, включително в пиковите в ден 196 от проучването (партида А: 5979,5 mIU/ml; Партида В: 4855,3 mIU/ml; Партида С: 5553,2 mIU/ml спрямо 1526,3 mIU/ml). SPR в сборната група с PreHevбри също е по-високо във всяка времева точка в сравнение с Engerix B и показва не по-малка ефикасност в ден 196 (99,3 спрямо 94,8) след необходимия курс от 3 дози (Таблица 3).

**Таблица 3: Ниво на серопротекция (SPR) и средна геометрична концентрация (GMC) на титрите на анти-HBs на PreHevбри и Engerix B при възрастни на възраст 18 – 45 години**

Времева точка	Сборни данни за PreHevбри			Engerix B			Разлика в SPR (PreHevбри – Engerix B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	Разлика (95 % CI)
Ден 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)
Ден 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 = брой участници в набора по протокол 2 (получили всички 3 дози в месеци 0, 1 и 6); SPR = ниво на серопротекция, определено като % от участниците с титри на анти-HBs  $\geq 10$  mIU/ml в серум; Сборните за данни за PreHevбри включват данните, получени за PreHevбри с партии А, В и С



Безопасността и имуногенността на PreHevbri, наблюдавани в двете основни проучвания – Sci-B-Vac 001 и Sci-B-Vac 002, с в подкрепа на тези, наблюдавани в 11 по-рано проведени проучвания при възрастни.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с PreHevbri във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на хепатит В вирусна инфекция.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на хепатит В повърхностния антиген, използван в PreHevbri, не са оценени.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане (включително локална поносимост) и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Калиев хлорид  
Динариев фосфат додекахидрат  
Калиев дихидрогенфосфат  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

Относно адсорбента вижте точка 2.

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml суспензия в едnodозов стъклен флакон, затворен с гумена запушалка и запечатан с алуминиева обкатка с пластмасово цветно отчупващо се капаче.

Вид опаковка: 10 флакона

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ваксината трябва да се използва при асептични условия.

Преди приложение суспензията трябва да се разклати добре.

След смесване суспензията е леко бяла, непрозрачна. След утаяване разтворът е бистър и безцветен, с бяла утайка.

Преди приложение суспензията трябва да се провери визуално. Ако се наблюдават чужди твърди частици и/или промени във външния вид, ваксината трябва да се изхвърли.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1641/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: {ДД месец ГГГГ г.}

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ДД месец ГГГГ г.}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road, Portmarnock  
County Dublin, D13 H525  
Ирландия

**B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична картонена опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

PreHevбри 10 микрограма инжекционна суспензия  
Ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна, адсорбирана)  
За употреба при възрастни

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml съдържа 10 mcg повърхностни антигени на вируса на хепатит В (S, pre-S1, pre-S2).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, калиев хлорид, натриев дихидрогенфосфат додекахидрат, калиев дихидрогенфосфат, алуминиев хидроксид, гел, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия  
10 x 1 ml еднодозови флакони

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение  
Преди употреба прочетете листовката.  
Преди употреба да се разклати добре.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1641/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

PreHevabri 10 микрограма инжекция  
Ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна, адсорбирана)

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.m.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 ml

**6. ДРУГО**

## **В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

### PreHevbrī инжекционна суспензия

Ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна, адсорбирана)  
(Hepatitis B vaccine (recombinant, adsorbed))

▼ Тази ваксина подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да Ви се приложи тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява PreHevbrī и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи PreHevbrī
3. Как се прилага PreHevbrī
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате PreHevbrī
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява PreHevbrī и за какво се използва

PreHevbrī е ваксина, която предотвратява инфекция, причинена от вируса на хепатит В. Използва се при възрастни за защита от всички известни типове на вируса на хепатит В.

PreHevbrī може да осигури защита и срещу хепатит D, който може да възникне само при хора с инфекция с вируса на хепатит В.

#### Какво представлява хепатит В

- Хепатит В е инфекциозно заболяване на черния дроб, причинено от вирус. Инфекцията с вируса на хепатит В може да причини сериозни чернодробни проблеми, например цироза (увреждане на черния дроб) или рак на черния дроб.
- Някои хора, заразени с вируса на хепатит В, стават носители на вируса, което означава, че може да не се чувстват болни, но вирусът да продължава да съществува в организма им и те могат да заразят други хора.
- Заболяването се развива, когато вирусът на хепатит В попадне в организма със заразени телесни течности, например с влагалищни секрети, кръв, семенна течност или слюнка. Майката, която е носител на вируса, също може да предаде вируса на бебето си при раждане.
- Основните признаци на заболяването включват леки признаци на грип (напр. главоболие и температура, усещане за силна умора, потъмняване на урината, бледи изпражнения и пожълтяване на кожата и очите (жълтеница). Някои хора с хепатит В не изглеждат и не се чувстват болни.

## Как действа PreHevбри

При прилагане на ваксината PreHevбри на дадено лице тя помага на естествената защитна система (имунната система) на организма да произведе специфична защита (антитела) срещу вируса на хепатит В.

- PreHevбри съдържа вещество (наречено „адсорбент“), което подпомага образуването на антитела в организма и спомага за осигуряването на по-продължителна защита.
- Необходим е курс от три инжекции PreHevбри, за да се осигури пълна защита срещу хепатит В.
- PreHevбри не се използва за лечение на лица, които вече са заразени с вируса на хепатит В, включително лица, които преди това са били заразени и които в момента са носители на вируса.
- PreHevбри е ваксина с 3 антигена, която съдържа малки количества от трите антигена (pre-S1, pre-S2, S) от външната обвивка на вируса на хепатит В. Външната обвивка не е инфекциозна и не може да Ви разболее.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи PreHevбри

### PreHevбри НЕ трябва да Ви се прилага :

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6); Признаците на алергична реакция могат да включват затруднено дишане, подуване, замаяност, ускорен пулс, изпотяване и загуба на съзнание.
- ако някога преди сте имали внезапна, животозастрашаваща алергична реакция към някоя ваксина срещу хепатит В;

PreHevбри не трябва да Ви се прилага, ако нещо от горепосоченото се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи PreHevбри.

### Предупреждения и предпазни мерки

- Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да са сигурни, че имат на разположение подходящо медицинско лечение, в случай че внезапно развие рядко възникваща анафилактична реакция (много тежка алергична реакция със симптоми като затруднено дишане, подуване, замаяност, ускорен пулс, изпотяване и загуба на съзнание) след приложението на ваксината. Тази реакция може да възникне при инжектиране на всяка ваксина, включително PreHevбри. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако след прилагане на инжекцията развие някой от тези симптоми, тъй като това може да е животозастрашаваща алергична реакция.
- Припадък може да настъпи след или дори преди всяка инжекция с игла, затова говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако някога сте припадали след инжекция;
- Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте болни и имате висока температура, тъй като те могат да отложат ваксинацията, докато не се почувствате по-добре. Лека инфекция, например настинка, не трябва да бъде проблем, но Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще решат дали трябва да се ваксинирате.
- Ако имате намален брой тромбоцити в кръвта или някакви нарушения на кръвосъсирването, след прилагане на инжекцията може да настъпи кървене или образуване на синини. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате някое от тези състояния.
- PreHevбри може да не предотврати инфекция с хепатит В, ако към момента на прилагане на ваксината вече имате неразпознатата форма на инфекция с хепатит В.
- Както при всяка една ваксина, PreHevбри може да не предпази всички ваксинирани лица.
- PreHevбри не Ви предпазва от други чернодробни инфекции като хепатит А, С и Е.
- Ако сте на диализа поради бъбречни проблеми или ако имате отслабена имунна система, може да се наложи Вашият лекар да назначи кръвни изследвания, за да провери дали ваксинацията е подействала достатъчно добре, така че да Ви предпази от хепатит В.

Ако имате някакви опасения или не сте сигурни за някое от горните, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи PreHevбри.

#### **Деца и юноши**

Тъй като PreHevбри не е изследвана напълно при деца на възраст под 18 години, тя не трябва да се използва в тази възрастова група.

#### **Други лекарства и PreHevбри**

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително ако са Ви прилагани други ваксини.

В допълнение към PreHevбри, може да Ви бъде поставена инжекция с имуноглобулини за лечение на хепатит В. Това ще Ви осигури незабавна краткосрочна защита срещу инфекция с хепатит В. Ако това се случи, Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да поставят ваксината, така че двете да са инжектирани в различни части на тялото.

#### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена тази ваксина.

Не е известно дали PreHevбри се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Обсъдете с Вашия лекар или медицинска сестра дали рисковете и ползите от кърменето надвишават ползата от ваксинацията и дали трябва да спрете кърменето.

#### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е PreHevбри да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Ако след прилагане на ваксината се чувствате изморени или имате главоболие или се чувствате замаяни, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате отново добре.

#### **PreHevбри съдържа натрий и калий**

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

### **3. Как се прилага PreHevбри**

PreHevбри ще Ви бъде поставена под формата на инжекция от лекар, фармацевт или медицинска сестра. Обикновено ваксината се инжектира в мускул в горната част на ръката Ви.

Ще Ви бъдат приложени общо три инжекции. Всяка инжекция се поставя при отделно посещение:

- 1-а инжекция: на дата, уговорена с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра;
- 2-а инжекция: 1 месец след първата инжекция;
- 3-а инжекция: 6 месеца след 1-вата инжекция.

Препоръчителната доза за всяка инжекция е 10 микрограма (1 ml инжекционна суспензия).

#### **Ако сте пропуснали да Ви приложат планирана доза PreHevбри**

Ако пропуснете планирана доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра да Ви запише час за друго посещение, за да получите пропуснатата доза.

Уверете се, че Ви е поставен пълния курс от три инжекции, в противен случай може да не сте напълно защитени.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, тази ваксина може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- усещане за силна умора;
- болка или чувствителност на мястото на инжектиране;
- сърбеж на мястото на инжектиране;
- болки в мускулите;
- главоболие;

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария;
- гадене или повръщане;
- коремна болка;
- зачервяване, посиняване или подуване на мястото на инжектиране;
- обрив;
- замаяност;
- ставни болки;
- треска;

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- подуване на лимфните възли;
- уртикария или сърбеж по кожата;
- зачервяване или горещи вълни;

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на тази ваксина.

#### 5. Как да съхранявате PreHevбри

Съхранявайте ваксината на място, недостъпно за деца.

Не използвайте тази ваксина след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте флаконите в хладилник (2°C – 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Не изхвърляйте ваксините в канализацията. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа PreHevбри**

Една доза (1 ml) съдържа:

- Активни вещества: 10 микрограма повърхностни антигени на вируса на хепатит В (S [83 %], pre-S1 [11 %] и pre-S2 [6 %])<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Адсорбиран върху 500 микрограма Al<sup>3+</sup> като алуминиев хидроксид, хидратиран

<sup>2</sup> Произведен в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология

- Другите съставки са натриев хлорид, калиев хлорид, динатриев фосфат додекахидрат, калиев дихидрогенфосфат, натриев хидроксид (за корекция на рН), хлороводородна киселина (за корекция на рН), вода за инжекции.

### **Как изглежда PreHevбри и какво съдържа опаковката**

PreHevбри е бистра, безцветна суспензия с фина бяла утайка. Когато флаконът се разклати, суспензията образува леко бяла непрозрачна суспензия.

PreHevбри се предлага във флакони, които съдържат 1 ml. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Предлагат се опаковки с 10 еднодозови флакона.

### **Притежател на разрешението за употреба**

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Нидерландия

### **Производител**

MIAS Pharma Limited

Suite 2, Stafford House

Strand Road, Portmarnock

County Dublin, D13 H525

Ирландия

За допълнителна информация относно тази ваксината свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

**Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>, и на уебсайта на {име на агенцията на държавата членка (линк)}.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

#### Съхранение

- Флаконите трябва да се съхраняват в хладилник (2°C до 8°C). Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да не се замразява.

#### Подготовка

- Ваксината трябва да се използва при асептични условия.
- След смесване суспензията е леко бяла, непрозрачна. След утаяване разтворът е бистър и безцветен, с бяла утайка.
- Суспензията трябва да се провери визуално преди приложение. Ако се наблюдават чужди твърди частици и/или промяна във външния вид, ваксината трябва да се изхвърли.
- Флаконът трябва да се разклати добре преди приложение.

#### Приложение

- PreHevbrī трябва да се инжектира интрамускулно в делтоидния мускул.
- Не инжектирайте PreHevbrī в глутеалния мускул или интрадермално, или интраваскуларно.
- Всеки флакон е само за еднократна употреба.
- PreHevbrī не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.