

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PreHevbri 10 mikrogram, injektionsvæske, suspension
Hepatitis B-vaccine (rekombinant, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En dosis (1 ml) indeholder:

Hepatitis B-overfladeantigener (S [83 %], *pre S1* [11 %] og *pre S2* [6 %])^{1,2}
10 mikrogram

¹ Adsorberet på 500 mikrogram Al³⁺ som aluminiumhydroxid, hydreret

² Produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstre ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension (injektion)
Klar, farveløs, med et fint hvidt bundfald.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

PreHevbri er indiceret til aktiv immunisering mod infektion forårsaget af alle kendte undertyper af hepatitis B-virus hos voksne.

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

Anvendelsen af PreHevbri bør ske i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Vaccinationsprogram

Vaccinationsprogrammet består af 3 doser (af 1 ml i hver dosis), der gives i henhold til følgende plan: første dosis på en valgt dato, anden dosis 1 måned efter første dosis, tredje dosis 6 måneder efter første dosis.

Boosterdosis

Behovet for en boosterdosis er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre population

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre personer over 65 år (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af PreHevbri hos børn er endnu ikke klarlagt. Der foreligger kun begrænsede data.

Administration

PreHevbri bør injiceres intramuskulært (IM) i deltamuskelregionen. Må ikke injiceres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet 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.

Tidligere alvorlig allergisk reaktion, f.eks. anafylaksi, efter en tidligere dosis af en hepatitis B-vaccine.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Som med alle injicerbare vacciner skal der være adgang til relevant medicinsk behandling og overvågning for at håndtere mulige anafylaktiske reaktioner efter administration af vaccinen.

Hos personer med akut, svær febril sygdom eller akut infektion bør vaccinationen udsættes. Forekomsten af en mindre infektion og/eller lav feber bør ikke medføre, at vaccinationen udsættes.

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

Hepatitis B har en lang inkubationstid. PreHevbri kan ikke forhindre hepatitis B-infektion hos personer, som har en ikke-konstateret hepatitis B-infektion på tidspunktet for administrering af vaccinen.

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

Vaccinen forebygger ikke infektion forårsaget af hepatitis A, hepatitis C og hepatitis E eller andre patogener, der vides at inficere leveren.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som ved andre intramuskulære injektioner bør vaccinen gives med forsigtighed hos personer, der får antikoagulationsbehandling, eller som har trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser (såsom hæmofili), fordi blødning eller blå mærker kan forekomme efter intramuskulær administration hos disse personer.

Immundeficiens

Immunsvækkede personer kan have en nedsat immunrespons over for PreHevbri. Der foreligger kun begrænsede data vedrørende immunsvækkede populationer. Det bør sikres, at der fastholdes et beskyttende antistofniveau som defineret i de nationale anbefalinger og retningslinjer.

Patienter med kronisk leversygdom eller hiv-infektion eller hepatitis C-bærere bør ikke udelukkes fra vaccination mod hepatitis B. Vaccinen kan tilrådes, da hepatitis B-infektion kan være alvorlig hos disse patienter. Vaccination med PreHevbri bør derfor overvejes fra sag til sag af lægen.

Hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg) fra hepatitis B-vacciner er flygtigt påvist i blodprøver efter vaccination. Detektion af HBsAg i serum har muligvis ikke diagnostisk værdi inden for 28 dage efter administration af PreHevbri.

Nedsat nyrefunktion

Præ-hæmodialysepatienter og hæmodialysepatienter har en risiko for at blive udsat for hepatitis B-virus og en højere risiko for at blive kronisk inficeret. Det bør sikres, at der opnås og fastholdes et beskyttende antistofniveau som defineret i de nationale anbefalinger og retningslinjer.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

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

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis, dvs. er i det væsentlige kaliumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der foreligger ingen data om samtidig administration af PreHevbri og andre vacciner. Samtidig brug af PreHevbri og andre vacciner anbefales ikke.

Hvis samtidig administration af PreHevbri og immunglobulin er påkrævet, bør de gives med forskellige sprøjter på forskellige injektionssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelsen af vaccinen 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 enkelte patient opvejer de mulige risici for fostret.

Amning

Det vides ikke, om PreHevbri udskilles i human mælk.

En risiko for den nyfødte/det spædbarn, der ammes, kan ikke udelukkes.

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

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertiliteten hos mennesker ved brug af PreHevbri.

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

PreHevbri påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8 (f.eks. træthed, hovedpine, svimmelhed), kan dog midlertidigt påvirke evnen til at køre eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Sikkerhedsprofilen for PreHevbri i det kliniske forsøg er baseret på to kontrollerede kliniske fase 3-forsøg (Sci-B-Vac-001 og Sci-B-Vac-002), hvor 2 920 voksne fik mindst én dosis PreHevbri.

Lokale og systemiske reaktioner efter injektionen blev overvåget ved hjælp af dagbogskort i en 7-dages periode, og startede på dagen for hver vaccination (bivirkninger oplyst på forespørgsel). De mest almindelige lokale reaktioner oplyst på forespørgsel var smerter på injektionsstedet (72,2 %), ømhed (71,2 %) og lokal pruritus/kløe (12,2 %). De mest almindelige systemiske reaktioner oplyst på forespørgsel var myalgi (41,7 %), træthed (37,5 %) og hovedpine (36,3 %).

Frekvensen og sværhedsgraden af bivirkninger oplyst på forespørgsel faldt generelt eller var den samme med efterfølgende vaccinationer.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Oplysningerne i tabellen nedenfor er taget fra data fra de to pivotale studier og omfatter bivirkninger, der både er oplyst på forespørgsel og spontant indberettede.

Hyppigheden af bivirkninger defineres som følger:

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: ($< 1/10\ 000$)

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Table 1: Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré ¹ , kvalme/opkastning ¹	Almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på indstiksstedet ¹ , ømhed på injektionsstedet ¹ , pruritus på injektionsstedet ¹ , træthed ¹ ,	Meget almindelig
	Hævelse på injektionsstedet ¹ , rødme på injektionsstedet ¹	Almindelig
	Blå mærker på injektionsstedet	Almindelig
	Feber ¹	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine ¹	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi ¹	Meget almindelig
	Artralgi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Urtikaria, pruritus	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødme, hedeture	Ikke almindelig

¹ Lokale og systemiske uønskede hændelser indsamlet ved hjælp af dagbogskort. Uønskede hændelser, der blev indsamlet ved hjælp af dagbogskortene, omfattede lokale hændelser (smerte, ømhed, rødme, pruritus/kløe og ødem/hævelse) og systemiske hændelser (kvalme/opkastning, diarré, hovedpine, feber, træthed og myalgi).

Yderligere oplysninger vedrørende særlige populationer

Der foreligger begrænsede sikkerhedsdata vedrørende immunsvækkede voksne, voksne, der tidligere er vaccineret mod hepatitis B, og voksne med kronisk nyresvigt, herunder patienter i hæmodialyse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale indberetningssystem** anført i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Hepatitis B-vacciner, oprenset antigen ATC-kode J07BC01

Virkningsmekanisme

PreHevbri indeholder den fulde antigene sammensætning af hepatitis B-virus-overfladeantigenet, herunder små (S), mellemstore (*pre S2*) og store (*pre S1*) hepatitis B-overfladeantigener i en viruslignende partikelstruktur, og giver immunitet mod alle kendte undertyper af hepatitis B-virusinfektion gennem stimulering af en specifik immunrespons målt ved induktion af anti-HB-antistoffer på et niveau ≥ 10 mIE/ml.

Klinisk immunogenicitet

Immunogeniciteten af PreHevbri blev vurderet i sammenligning med en godkendt hepatitis B-vaccine (Engerix-B) i to randomiserede, aktivt kontrollerede, dobbeltblindede kliniske fase 3-multicenterforsøg hos voksne. PreHevbri og Engerix-B blev givet som et 3-dosis-vaccinationsprogram ved 0, 1 og 6 måneder.

Studie Sci-B-Vac-001 hos voksne i alderen ≥ 18 år

Det primære endepunkt for immunogenicitet i studiet var serobeskyttelsesraten (SPR) defineret som procentdelen af frivillige med anti-HB-niveauer på ≥ 10 mIE/ml. De to co-primære analyser, der blev testet hierarkisk, var: (1) ikke-inferioritet af PreHevbri sammenlignet med Engerix-B på dag 196, 4 uger efter administration af den tredje dosis hos alle voksne i alderen ≥ 18 år og (2) superioritet af PreHevbri sammenlignet med Engerix-B hos frivillige ≥ 45 år ved dag 196.

Ikke-inferioritet blev opnået, hvis den nedre grænse af 95 %-konfidensintervallet (CI) for forskellen i serobeskyttelsesraten (PreHevbri minus Engerix-B) var større end -5 %. Superioritet blev opnået, hvis den nedre grænse af 95 %-konfidensintervallet for forskellen i serobeskyttelsesraten (PreHevbri minus Engerix-B) var større end 0 %.

Studiet opfyldte begge co-primære endepunkter. Serobeskyttelsesraten hos frivillige ≥ 18 år i PreHevbri-gruppen var ikke ringere end hos frivillige i Engerix-B-gruppen på dag 196 i studiet ($91,4$ % vs. $76,5$ %), og serobeskyttelsesraten hos frivillige ≥ 45 år var højere end hos frivillige i Engerix-B-gruppen på dag 196 i studiet ($89,4$ % vs. $73,1$ %). Højere serobeskyttelsesrate og anti-HB-titre (GMC, geometrisk middelkoncentration) blev registreret for PreHevbri sammenlignet med Engerix-B på alle tidspunkter (tabel 2) med toppunkt-titre på dag 196 ($1\,424,52$ mIE/ml vs. $235,43$ mIE/ml) og persisterende titre på dag 336 ($546,79$ mIE/ml vs. $83,48$ mIE/ml). Resultaterne var konsistente på tværs af hovedundergrupper baseret på alder, køn, diabetesstatus, BMI, dagligt alkoholforbrug og rygestatus, idet alle nedre grænser for 95 %-konfidensintervaller for forskellen i

serobeskyttelsesraten var over den forudindstillede margen for ikke-inferioritet og superioritet (tabel 2).

Tabel 2: Serobeskyttelsesrate (SPR) og geometrisk middelkoncentration (GMC) af anti-HB-titre i PreHevbri og Engerix-B på dag 196

Studiepopulation og -undergrupper	PreHevbri			Engerix-B			Forskel i SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIE/ml)	N	SPR (95% CI)	GMC (mIE/ml)	Forskel (95 % CI)
Voksne (18+)	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)
Alder 18-44 år	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)
Alder 45-64	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)
Alder 65+	268	83,58 (78,59; 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59; 70,40)	64,31	18,92 % (11,60; 26,14)
Diabetes (18+)	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 > 30 kg/m ² (18+)	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 = antal frivillige evalueret i per-protokol-sættet; SPR = serobeskyttelsesrate defineret som anti-HB-titre \geq 10 mIE/ml i serum; GMC = geometrisk middelkoncentration (justeret)

Tilmeldingen af frivillige i Sci-B-Vac-001 til at få enten PreHevbri eller Engerix-B blev stratificeret af tre aldersgrupper: alder 18-44 år (n=125 vs. n=135 frivillige), alder 45-64 år (n=325 vs. n=322, og alder 65+ (n=268 vs. n=266). PreHevbri opnåede højere serobeskyttelsesrater i hver af disse grupper på dag 196 fire uger efter den tredje dosis (alder 18-44: 99,2 % vs. 91,1 %; alder 45-64: 94,8 % vs. 80,1 %; alder 65+: 83,6 % vs. 64,7 %).

Studie Sci-B-Vac-002 hos voksne i alderen 18-45 år

Det primære endepunkt for studiet var at sammenligne 3 partier PreHevbri og Engerix-B for immunrespons vurderet ved at måle den geometriske middelkoncentration for anti-HB. Dataene fra de tre partier blev kombineret (puljet) for at påvise, at serobeskyttelsesraten på dag 196 i studiet, 4 uger efter afslutningen af 3-dosisvaccinationsprogrammet for PreHevbri ikke var ringere end Engerix-B. Ikke-inferioritet for PreHevbri sammenholdt med Engerix-B var baseret på forskellen i serobeskyttelsesraten og den nedre grænse for det 2-sidede 95 %-konfidensinterval ved anvendelse af den forudindstillede margin på -5 %.

Geometrisk middelkoncentration for anti-HB-titre i PreHevbri-grupperne var konsekvente på tværs af alle tre partier og højere end Engerix-B på alle tidspunkter, herunder ved toppunktet på dag 196 i studiet (parti A: 5 979,5 mIE/ml; Parti B: 4 855,3 mIE/ml; Parti C: 5 553,2 mIE/ml vs.

1 526,3 mIE/ml). Serobeskyttelsesraten i den puljede PreHevbri-gruppe var også højere på hvert tidspunkt end i Engerix-B-gruppen og viste ikke-inferioritet på dag 196 (99,3 vs. 94,8) efter det krævede 3-dosisforløb (tabel 3).

Tabel 3: Serobeskyttelsesrate (SPR) og geometrisk middelkoncentration (GMC) af anti-HB-titre af PreHevbri og Engerix-B hos voksne i alderen 18-45 år

Tidspunkt	PreHevbri, puljet			Engerix-B			Forskel i SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIE/ml)	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIE/ml)	Forskel (95 % CI)
Dag 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)
Dag 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 = antal frivillige i per-protokol-sættet 2 (modtog alle 3 doser i måned 0, 1 og 6); SPR = serobeskyttelsesrate defineret som % af frivillige med anti-HB-titre

\geq 10 mIE/ml i serum; Puljet PreHevbri omfatter PreHevbri-parti A, B og C

Sikkerheden og immunogeniciteten af PreHevbri, som blev observeret i de to hovedstudier Sci-B-Vac 001 og Sci-B-Vac 002, understøtter det, der blev observeret i 11 *legacystudier* hos voksne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med PreHevbri i alle undergrupper af den pædiatriske population med hensyn til forebyggelse af hepatitis B-virusinfektion.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved hepatitis B-overfladeantigenet, der anvendes i PreHevbri, er ikke blevet vurderet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt-doser og gentagelsesdoser (herunder lokal tolerance) og studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Dinatriumphosphatdodecahydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektioner

Se pkt. 2 vedrørende adsorbent.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger forlidelighedsstudier, bør 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.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml suspension i et enkelt-dosishætteglas, forsynet med en gummiprop og forseget med en aluminiumsforsegling med et farvet flip-off-låg af plast.

Pakningsstørrelse: 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Vaccinen bør anvendes under aseptiske forhold.

Suspensionen bør omrystes grundigt inden administration.

Suspensionen er svagt hvid og uigennemsigtig, når den blandes. Ved bundfældning er opløsningen klar og farveløs med hvidt bundfald.

Suspensionen bør kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller variationer i udseendet, skal vaccinen kasseres.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1641/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {D måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{D måned ÅÅÅÅ}

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

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 bør 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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

PreHevbri 10 mikrogram, injektionsvæske, suspension
Hepatitis B-vaccine (rekombinant, adsorberet)
Til brug hos voksne

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 10 mikrog hepatitis B-overfladeantigener (S, *pre S1*, *pre S2*).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, kaliumchlorid, natriumdihydrogenphosphatdodecahydrat, kaliumdihydrogenphosphat, aluminiumhydroxidgel, vand til injektioner.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension
10 x 1 ml enkeltdosishætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes grundigt 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.
Opbevares i den originale pakning 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**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1641/001

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 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

PreHevbri 10 mikrogram, injektion
Hepatitis B-vaccine (rekombinant, adsorberet)

2. ADMINISTRATIONSMETODE

IM

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

PreHevbri injektionsvæske, suspension Hepatitis B-vaccine (rekombinant, adsorberet)

▼ Denne vaccine er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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 eller 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 PreHevbri
3. Sådan gives PreHevbri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

PreHevbri er en vaccine, der forebygger infektion forårsaget af hepatitis B-virus. Den anvendes hos voksne til at beskytte mod alle kendte typer hepatitis B-virus.

PreHevbri 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 personer, der er smittet med hepatitis B-viruset, bliver bærere. Det vil sige, at de måske ikke føler sig syge, men at de fortsat har viruset i kroppen og derfor stadigvæk kan smitte andre.
- Sygdommen spredes ved, at smitten kommer ind i kroppen gennem kontakt med en smittet persons kropsvæsker, f.eks. i skeden, blod, sæd eller spyt. En moder, der er bærer af viruset, kan også give det videre til sit barn ved fødslen.
- De primære tegn på sygdommen er bl.a. milde influenzasymptomer (f.eks. hovedpine og feber, voldsom træthed, mørkfarvet urin, bleg afføring [fæces], og gulfarvning af hud og øjne [gulstet]). Det er dog ikke alle, der er smittet med hepatitis B, som ser syge ud eller føler sig syge.

Sådan virker PreHevbri

Når en person vaccineres med PreHevbri, hjælper det kroppens naturlige forsvar (immunforsvaret) med at producere specifik beskyttelse (antistoffer) mod hepatitis B-viruset.

- PreHevbri indeholder et stof (en såkaldt "adsorbent"), der forbedrer kroppens produktion af antistoffer og bevirker, at beskyttelsen holder længere.
- En serie på tre injektioner af PreHevbri er nødvendig for at give fuld beskyttelse mod hepatitis B.

- PreHevbri anvendes ikke til behandling af en person, der allerede er smittet med hepatitis B-virus, herunder enhver, som tidligere er smittet, og som nu er bærer af virusset.
- PreHevbri er en "3-antigen"-vaccine, der indeholder små mængder af de tre antigener (*pre S1*, *pre S2*, S) fra hepatitis B-virussets "ydre lag". Dette "ydre lag" er ikke smitsomt og kan ikke gøre dig syg.

2. Det skal du vide, før du får PreHevbri

Du må IKKE få PreHevbri:

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (anført i punkt 6). Tegn på en allergisk reaktion kan være vejrtrækningsbesvær, hævelse, svimmelhed, hurtig hjerterytme, svedtendens og bevidsthedstab.
- hvis du nogensinde har haft en pludselig, livstruende allergisk reaktion over for en vaccine mod hepatitis B.

Du må ikke få PreHevbri, hvis nogen af ovenstående punkter gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får PreHevbri.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil sørge for, at der er umiddelbar adgang til passende medicinsk behandling, hvis du får en pludselig og sjælden anafylaktisk reaktion (en meget alvorlig allergisk reaktion med symptomer som f.eks. vejrtrækningsbesvær, hævelse, svimmelhed, hurtig hjerterytme, svedtendens og bevidsthedstab) efter at have fået vaccinen. Denne reaktion kan forekomme, når en vaccine injiceres, herunder PreHevbri. **Søg akut lægehjælp**, hvis du udvikler nogen af disse symptomer, efter at du har fået injektionen, da det kan være en livstruende allergisk reaktion.
- Besvimelse kan forekomme efter eller endog før en injektion. Derfor skal du informere lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tidligere er besvimet i forbindelse med en injektion.
- Hvis du er syg og har høj feber, så fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, da de kan udsætte vaccinationen, indtil 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 har et lavt antal blodplader eller andre blodpropsygdomme, kan der opstå blødning eller blå mærker, efter at du har fået injektionen. Informer lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har nogen af disse sygdomme.
- PreHevbri forebygger muligvis ikke hepatitis B-infektion, hvis du allerede har en ikkekonstateret hepatitis B-infektion på tidspunktet for administration af vaccinen.
- Ligesom med andre vacciner beskytter PreHevbri måske ikke alle personer, der vaccineres.
- PreHevbri beskytter dig ikke mod andre leverinfektioner såsom hepatitis A, C og E.
- 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.

Hvis du har betænkeligheder eller i tvivl om noget af ovenstående, kan du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får PreHevbri.

Børn og unge

PreHevbri er ikke fuldt undersøgt hos børn under 18 år, og bør ikke anvendes i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med PreHevbri

Informér altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også andre vacciner.

Ud over PreHevbri kan du få en injektion af hepatitis B-immunglobuliner. Dette vil give dig øjeblikkelig beskyttelse mod hepatitis B-infektion på kort sigt. Hvis dette sker, vil lægen,

apotekspersonalet eller sygeplejersken sørge for, at de to injektioner gives i forskellige dele af kroppen.

Graviditet og amning

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

Det er ukendt, om PreHevbri udskilles i modermælken. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Tal med lægen eller sygeplejersken om, hvorvidt risici og fordele ved amning af dit barn opvejer fordelene ved vaccination, og om du bør holde op med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

PreHevbri forventes ikke at påvirke evnen til at køre og betjene maskiner. Hvis du føler dig træt eller har hovedpine eller føler dig svimmel efter at du har fået vaccinen, må du ikke føre motorkøretøjer og betjene maskiner, før du får det godt igen.

PreHevbri indeholder natrium og kalium

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. er i det væsentlige "natriumfri".

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. dosis, dvs. er i det væsentlige "kaliumfri".

3. Sådan gives PreHevbri

PreHevbri vil blive givet som en injektion af en læge eller sygeplejerske eller på apoteket. Vaccinen vil normalt blive injiceret i en muskel i overarmen.

Du vil få i alt tre injektioner. Hver injektion vil blive givet ved separate besøg:

- Første injektion: på en dato, der er aftalt med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.
- Anden injektion: 1 måned efter den første injektion.
- Tredje injektion: 6 måneder efter den første injektion.

Den anbefalede dosis ved hver injektion er 10 mikrogram (1 ml injektionsvæske, suspension).

Hvis du har glemt en planlagt dosis PreHevbri

Hvis du har glemt en planlagt dosis, skal tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken om at få den glemte dosis.

Vær sikker på, at du får alle tre injektioner, ellers er du måske ikke er fuldt beskyttet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

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

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- usædvanlig træthed
- smerter eller ømhed på injektionsstedet
- kløe på injektionsstedet
- muskelsmerter
- hovedpine.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- diarré
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- rødme, blå mærker eller hævelse på indstiksstedet
- udslæt
- svimmelhed
- ledsmerter
- feber.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævede lymfeknuder
- nældefeber eller kløende hud
- rødme eller hedeture.

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale indberetningssystem](#) anført i [Appendix V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af denne vaccine.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

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

Opbevar hætteglas i køleskab (2°C-8°C). Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses.

Smid ikke vacciner i afløbet. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Dette er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

PreHevbri indeholder:

En dosis (1 ml) indeholder:

- Aktive stoffer: 10 mikrogram hepatitis B-overfladeantigener (S [83 %], *pre S1* [11 %] og *pre S2* [6 %])^{1,2}

¹ Adsorberet på 500 mikrogram Al³⁺ som aluminiumhydroxid, hydreret

² Produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstre ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi

- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, kaliumchlorid, dinatriumphosphatdodecahydrat, kaliumdihydrogenphosphat, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering), vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

PreHevbri er en klar, farveløs suspension med et fint hvidt bundfald. Når hætteglasset omrystes, bliver suspensionen let hvid og uigennemsigtig.

PreHevbri leveres i hætteglas, der indeholder 1 ml. Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Pakninger med 10 enkelt-dosis hætteglas er tilgængelige.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om vaccinen, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret i M.ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om denne vaccine på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>, og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Opbevaring

- Hætteglassene bør opbevares i køleskab (2°C-8°C). De bør opbevares i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Må ikke nedfryses.

Forberedelse

- Vaccinen bør anvendes under aseptiske forhold.
- Suspensionen er svagt hvid og uigennemsigtig, når den blandes. Ved bundfældning er opløsningen klar og farveløs med hvidt bundfald.
- Suspensionen bør kontrolleres visuelt inden administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller variationer i den fysiske fremtoning, skal vaccinen kasseres.
- Hætteglasset bør omrystes grundigt inden administration.

Administration

- PreHevbri bør injiceres intramuskulært i deltamusklen.
- Injicer ikke PreHevbri i glutealmusklen eller intradermalt eller intravaskulært.
- Hætteglassene er kun til engangsbrug.
- PreHevbri må ikke blandes med andre lægemidler.

Bortskaffelse

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