

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PreHevbri 10 µg süstesuspensioon  
B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne, adsorbeeritud)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (1 ml) sisaldab:

B-hepatiidi pinnaantigeenid (S [83%], pre-S1 [11%] ja pre-S2 [6%])<sup>1,2</sup> 10 µg

<sup>1</sup> Adsorbeeritud 500 µg-l Al<sup>3+</sup> alumiiniumhüdroksiidina, hüdreeritud

<sup>2</sup> Toodetud hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon  
Selge, värvitu, peene valge sademega.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

PreHevbri on näidustatud täiskasvanute aktiivseks immuniseerimiseks B-hepatiidi viiruse kõigi teadaolevate alatüüpide põhjustatud infektsiooni vastu.

Võib eeldada, et immuniseerimine PreHevbriga ennetab ka D-hepatiidi teket, sest D-hepatiiti (mida põhjustab deltaviirus) ei teki ilma B-hepatiidi infektsioonita.

PreHevbri kasutamisel tuleb jälgida kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Vaktsineerimisskeem*

Vaktsineerimisskeem koosneb 3 annusest (igakuks 1 ml), mis manustatakse järgmise ajakava kohaselt: esimene annus valitud kuupäeval; teine annus 1 kuu pärast esimest annust; kolmas annus 6 kuud pärast esimest annust.

##### *Tõhustusannus*

Tõhustusannuse vajalikkus ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

##### *Eakad*

Vähemalt 65-aastastel eakatel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.1).

### Lapsed

PreHevbri ohutus ja efektiivsus lastel ei ole veel tõestatud. Andmed on piiratud.

### Manustamisviis

PreHevbrit tuleb süstida intramuskulaarselt deltalihase piirkonda.

Süstida ei tohi intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis raske allergiline reaktsioon, nt anafülaksia, pärast B-hepatiidi mis tahes vaktsiini varasemat annust.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide korral, peab olema kättesaadav asjakohane meditsiiniline ravi ja järelevalve, et ohjata võimalikke anafülaktilisi reaktsioone pärast vaktsiini manustamist.

Vaktsineerimine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuhaigus või äge infektsioon. Kerge infektsiooni ja/või palaviku korral ei pea vaktsineerimist edasi lükkama.

Sünkoop (minestus) võib tekkida pärast või isegi enne mis tahes vaktsineerimist psühhogeense reaktsioonina nõelaga süstimisele. Sellega võib kaasneda mitu neuroloogilist nähtu, nt mööduvad nägemishäired, paresteesia ja toonilis-kloonilised jäsemeliigutused taastumise ajal. On oluline, et oleksid olemas vigastuse vältimise meetmed.

B-hepatiidil on pikk peiteaeg. PreHevbri ei pruugi ennetada B-hepatiidi infektsiooni isikutel, kellel on vaktsiini manustamise ajal teadmata B-hepatiidi infektsioon.

Nagu iga vaktsiini korral, ei pruugi kaitsev immuunvastus tekkida kõigil vaktsineeritutel.

Vaktsiin ei ennetata nakatumist muude viirustega, nt A-, C- ja E-hepatiidiga, ega muude maksa teadaolevalt kahjustavate patogeenidega.

### Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu ka muude intramuskulaarsete süstide korral, tuleb vaktsiini manustada ettevaatlikult antikoagulantravi saavatele patsientidele või neile, kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), sest intramuskulaarsel manustamisel võivad nendel patsientidel tekkida verejooks või verevalumid.

### Immuunpuudulikkus

Immuunpuudulikkusega isikutel võib olla vähenenud immuunvastus PreHevbrile. Andmed immuunpuudulikkusega populatsiooni kohta on piiratud. Tähelepanu tuleb pöörata kaitsvate antikehade taseme säilitamisele, nagu on määratletud riiklikes soovitusetes ja suunistes.

Kroonilise maksahaiguse või HIV-infektsiooniga patsientide või C-hepatiidi viiruse kandjate vaktsineerimist B-hepatiidi vastu ei tohi välistada. Vaktsiini võib soovitada, sest neil patsientidel võib B-hepatiidi infektsioon olla raske: seega peab arst PreHevbri vaktsineerimist kaalutlema igal üksikjuhul eraldi.

Pärast vaktsineerimist on B-hepatiidi vaktsiinidest saadud B-hepatiidi pinnaantigeeni (HBsAg) ajutiselt tuvastatud vereproovides. Seerumis HBsAg tuvastamisel ei pruugi olla diagnostilist väärtust 28 päeva jooksul pärast PreHevbri manustamist.

#### Neerukahjustus

Hemodialüüsieelses seisundis ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on B-hepatiidi viirusega kokkupuute risk ja suurem kroonilise infektsiooni risk. Tähelepanu tuleb pöörata kaitsvate antikehade taseme säilitamisele, nagu on määratletud riiklikes soovitusetes ja suunistes.

#### Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

##### *Natrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

##### *Kaalium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

PreHevbri ja teiste vaktsiinide koosmanustamise kohta andmed puuduvad. PreHevbri samaaegne kasutamine teiste vaktsiinidega ei ole soovitatav.

Kui on vaja PreHevbri ja immuunglobuliini samaaegset manustamist, tuleb neid manustada eri süstaldegagi eri süstekohtadesse.

#### **4.6 Viljakus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Puuduvad andmed vaktsiini kasutamise kohta rasedatel.

Loomuuringutes ei leitud otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal tohib vaktsineerida ainult siis, kui kasulikkuse ja riski suhe üksikisiku tasandil ületab võimalikke riske lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas PreHevbri eritub inimese rinnapiima.

Riski rinnapiima saavale vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Otsus, kas lõpetada imetamine või loobuda PreHevbriga vaktsineerimisest, tuleb teha arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja vaktsineerimise kasulikkust naisele.

##### Viljakus

Puuduvad andmed inimeste viljakuse kohta PreHevbri kasutamisel.

Loomuuringutes ei leitud otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PreHevbri ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõni lõigus 4.8 nimetatud toime (nt väsimus, peavalu, pearinglus) võib siiski ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

PreHevbri kliinilise uuringu ohutusprofiil põhineb kahel III faasi kontrolliga kliinilisel uuringul (Sci-B-Vac-001 ja Sci-B-Vac-002), milles 2920 täiskasvanut said vähemalt ühe PreHevbri annuse.

Lokaalseid ja süsteemseid sümptomiseid järgiti päevikukaartide abil 7 päeva jooksul alates iga vaktsineerimise päevast (kõrvalnähtud).

Kõige sagedamad paiksed reaktsioonid olid süstekoha valu (72,2%), valulikkus (71,2%) ja kohalik kihelus/sügelus (12,2%). Kõige sagedamad süsteemsed reaktsioonid olid lihasevalu (41,7%), väsimus (37,5%) ja peavalu (36,3%).

Kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste üldiselt vähenesid või jäid järjestikustel vaktsineerimistel sarnaseks.

### Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis olev teave põhineb kahe keskse uuringu andmetel ning hõlmab nii jälgimisel registreeritud kui ka spontaanselt teatatud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage: ( $\geq 1/10$ )

Sage: ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Aeg-ajalt: ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

Harv: ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Väga harv: ( $< 1/10\ 000$ )

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus <sup>1</sup> , iiveldus/oksendamine <sup>1</sup>	Sage
	Kõhuvalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süsteekoha valu <sup>1</sup> , süstekoha valulikkus <sup>1</sup> , süstekoha kihelus <sup>1</sup> , väsimus <sup>1</sup>	Väga sage
	Süsteekoha turse <sup>1</sup> , süstekoha punetus <sup>1</sup>	Sage
	Süsteekoha verevalum	Sage
	Palavik <sup>1</sup>	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu <sup>1</sup>	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasevalu <sup>1</sup>	Väga sage
	Liigesevalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria, kihelus	Aeg-ajalt
	Lööve	Sage
Vaskulaarsed häired	Õhetus, kuumahood	Aeg-ajalt

<sup>1</sup> Päevikukaartide abil kogutud paiksed ja süsteemsed kõrvaltoimed. Päevikukaardile kantud kõrvalnähtud olid muu hulgas paiksed (valu, valulikkus, erüteem/punetus, kihelus/sügelus ja turse) ja süsteemsed kõrvalnähtud (iiveldus/oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, palavik, väsimus ja lihasevalu).

#### Lisateave patsientide erirühmade kohta

Ohutusandmed immuunkomprimeeritud täiskasvanute, varem B-hepatiidi vastu vaktsineeritud täiskasvanute ja kroonilise neerupuudulikkusega täiskasvanute kohta (sh hemodialüüsraivil patsiendid) on piiratud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: B-hepatiidi vaktsiinid, puhastatud antigeen, ATC-kood J07BC01

#### Toimemehhanism

PreHevbri sisaldab B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni täielikku antigeenset koostist, sealhulgas väikest (S), keskmist (pre-S2) ja suurt (pre-S1) B-hepatiidi pinnaantigeeni viiruslaadses osakeste struktuuris, ning annab immuunsuse B-hepatiidi viiruse kõigi teadaolevate alatüüpide vastu spetsiifilise immuunvastuse stimuleerimise kaudu, mõõdetuna anti-HBs-antikehade tekitamisega tasemel  $\geq 10$  mIU/ml.

#### Kliiniline immunogeensus

PreHevbri immunogeensusust võrreldi heakskiidetud B-hepatiidi vaktsiiniga (Engerix-B) kahes randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga topeltblindas mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus täiskasvanutel. PreHevbrit ja Engerix-B-d manustati 3-annuselise skeemina 0., 1. ja 6. kuul.

#### Uuring Sci-B-Vac-001 täiskasvanutel vanuses $\geq 18$ aastat

Uuringu esmane immunogeensus tulemusnäitaja oli seroprotektsiooni määr (*seroprotection rate*, SPR), mis määratleti isikute protsendina, kelle anti-HBs tase oli  $\geq 10$  mIU/ml. Kahe esmase kombineeritud analüüsi tulemused, mida kontrolliti hierarhiliselt, olid järgmised. 1) PreHevbri mittehalvemus võrreldes Engerix-B-ga 196. päeval, 4 nädalat pärast kolmanda annuse saamist kõigil  $\geq 18$ -aastastel täiskasvanutel ja (2) PreHevbri paremus võrreldes Engerix-B-ga  $\geq 45$ -aastastel isikutel 196. päeval.

Mittehalvemus saavutati, kui SPRi vahe (PreHevbri miinus Engerix-B) 95% usaldusvahemiku alampiir oli üle -5%. Paremus saavutati, kui SPRi vahe (PreHevbri miinus Engerix-B) 95% usaldusvahemiku alampiir oli üle 0%.

Uuring vastas mõlemale esmasele kombineeritud tulemusnäitajale. PreHevbri rühmas oli SPR  $\geq 18$ -aastastel isikutel 196. uuringupäeval mitte halvem kui Engerix-B rühmas (vastavalt 91,4% ja 76,5%) ja SPR  $\geq 45$ -aastastel oli 196. uuringupäeval parem kui Engerix-B rühmas (vastavalt 89,4% ja 73,1%). PreHevbri puhul täheldati kõigis ajapunktides SPR- ja anti-HBs-tiitrit (*geometric mean concentration* (GMC), kontsentratsiooni geomeetiline keskmine) võrreldes Engerix-B-ga (tabel 2), tipptiitrid 196. päeval (vastavalt 1424,52 mIU/ml ja 235,43 mIU/ml) ja püsivad tiitrid 336. päeval (vastavalt 546,79 mIU/ml ja 83,48 mIU/ml). Tulemused olid kõigis põhialarühmades järjepidevad vanuse, soo, diabeedi, kehamassiindeksi, päevase alkoholitarbimise ja suitsetamise põhjal, kusjuures kõik SPRi erinevuse 95% usaldusvahemiku alampiirid ületavad eelmääratud mittehalvemuse ja paremuse piiri (tabel 2).

**Tabel 2. PreHevbri ja Engerix-B anti-HBs-tiitrite seroprotektsiooni määr (SPR) ja kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (GMC) 196. päeval**

Uuringupopulatsioon ja alarühmad	PreHevbri			Engerix-B			SPRi vahe (PreHevbri – Engerix-B)
	E	SPR (95% usaldusvahemik)	GMC (mIU/ml)	E	SPR (95% usaldusvahemik)	GMC (mIU/ml)	Vahe (95% usaldusvahemik)
Täiskasvanud (≥ 18 a)	718	91,36% (89,07; 93,32)	1424,52	723	76,49% (73,22; 79,53)	235,43	14,88% (11,18; 18,63)
Vanus 18...44 a	125	99,20% (95,62; 99,98)	4550,39	135	91,11% (84,99; 95,32)	727,67	8,09% (3,40; 14,22)
Vanus 45...64 a	325	94,77% (91,76; 96,92)	1558,30	322	80,12% (75,34; 84,34)	274,80	14,65% (9,75; 19,81)
Vanus ≥ 65 a	268	83,58 (78,59; 87,81)	414,24	266	64,66% (58,59; 70,40)	64,31	18,92% (11,60; 26,14)
Diabeet (vanus ≥ 18 a)	54	83,33% (70,71; 92,08)	448,89	60	58,33% (44,88; 70,93)	73,68	25,00% (8,37; 40,36)
KMI >30 kg/m <sup>2</sup> (vanus ≥ 18 a)	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 = uuringukava kohaselt hinnatud uuringuosalejate arv; SPR = seroprotektsiooni määr, mis on määratletud anti-HBs-tiitritena ≥ 10 mIU/ml seerumis; GMC = kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (kohandatud)

Osalejate kaasamine uuringusse Sci-B-Vac-001 PreHevbri või Engerix-B saamiseks stratifitseeriti kolme vanuserühma järgi: 18...44 a (vastavalt n = 125 ja n = 135), 45–64 a (vastavalt n = 325 ja n = 322) ja vanus ≥ 65 a (vastavalt n = 268 ja n = 266). PreHevbri saavutas kõigis rühmades kõrgema seroprotektsiooni määra 196. päeval, neli nädalat pärast kolmandat annust (18...44 a: vastavalt 99,2% ja 91,1%; 45...64 a: vastavalt 94,8% ja 80,1%; ≥ 65 a: vastavalt 83,6% ja 64,7%).

#### Uuring Sci-B-Vac-002 täiskasvanutel vanuses 18...45 a

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli võrrelda 3 partii PreHevbri ja Engerix-B immuunvastust, mida hinnati anti-HBs-i kontsentratsiooni geomeetrilist keskmist mõõtes. Kolme partii andmed ühendati (kogum) tõendamaks, et SPR ei olnud 196. uuringupäeval, 4 nädalat pärast 3-annuselise režiimi lõppu PreHevbri korral halvem kui Engerix-B-l. PreHevbri mittehalvemus võrreldes Engerix-B-ga põhines SPRi vahel ja kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiiril, kasutades eelmääratletud marginaali –5%.

Anti-HBs-tiitrite kontsentratsiooni geomeetriline keskmine oli PreHevbri rühmades püsiv kõigis kolmes partiis ja suurem kui Engerix-B rühmadel kõigil ajahetkedel, sh tippväärtusel 196. uuringupäeval (vastavalt partii A: 5979,5 mIU/ml; partii B: 4855,3 mIU/ml; partii C: 5553,2 mIU/ml ja 1526,3 mIU/ml). PreHevbri liidetud rühmas oli SPR igas ajapunktis suurem kui Engerix-B rühmas ja tõendas mittehalvemust 196. päeval (vastavalt 99,3 ja 94,8) pärast nõutavat 3-annuselise ravikuuri (tabel 3).

**Tabel 3. PreHevbri ja Engerix-B anti-HBs-tiitrite seroprotektsiooni määr (SPR) ja kontsentratsiooni geomeetriline keskmine (GMC) 18...45-aastastel täiskasvanutel**

Ajapunkt	PreHevbri liidetud rühm			Engerix-B			SPRi vahe (PreHevbri – Engerix-B)
	E	SPR (95% usaldusvahemik)	GMC (mIU/ml)	E	SPR (95% usaldusvahemik)	GMC (mIU/ml)	Vahe (95% usaldusvahemik)
196. päev	1753	99,26% (98,74; 99,60)	5443,07	592	94,76% (92,65; 96,41)	1526,26	4,49 (2,90; 6,63)
336. päev	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 = uuritavate arv uuringukava 2 kohaselt (said kõik 3 annust 0., 1. ja 6. kuul); SPR = seroprotektsiooni määr, määratletud kui % anti-HBs-tiitritega uuritavatest ≥ 10 mIU/ml seerumis; PreHevbri liidetud rühma kuuluvad PreHevbri partiid A, B ja C.

PreHevbri ohutus ja immunogeensus, mida täheldati kahes keskses uuringus (Sci-B-Vac 001 ja Sci-B-Vac 002), toetavad 11 täiskasvanute päranduuringu tulemusi.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama PreHevabri uuringute tulemusi B-hepatiidi viiruse infektsiooni ennetamiseks laste kõikide alarühmade kohta.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

PreHevbris kasutatud B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni farmakokineetilisi omadusi ei ole hinnatud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Konventsionaalsete uuringute mittekliinilised andmed üksikannuse ja korduvannuse manustamise toksilisuse (sh paikse talutavuse) ning reproduktiiv- ja arengutoksilisuse kohta ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Kaaliumkloriid  
Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat  
Kaaliumdivesinikfosfaat  
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)  
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

Adsorbent, vt lõik 2.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitada külmikus (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

1 ml suspensioon üheannuselises klaasviaalis, millel on kummikork ja mis on suletud alumiiniumkattega, millel on äratõmmatav plastkaas.

Pakendi suurus: 10 viaali

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Vaktsiini tuleb kasutada aseptilistes tingimustes.



Enne manustamist tuleb suspensiooni hoolikalt loksutada.

Segamise ajal on suspensioon veidi hägune ja valge. Pärast settimist on lahus selge ja värvitu, valge sademega.

Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Võõrosakeste esinemise ja/või välimuse muutumise korral tuleb vaktsiin hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1641/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{PP. kuu AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PreHevbri 10 µg süstesuspensioon  
B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne, adsorbeeritud)  
Kasutamiseks täiskasvanutel

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 10 µg B-hepatiidi pinnaantigeene (S, pre-S1, pre-S2).

#### 3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, kaaliumkloriid, naatriumdive sinikfosfaatdodekahüdraat, kaaliumdive sinikfosfaat, alumiiniumhüdrosiidi geel, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

##### Süstesuspensioon

10 × 1 ml üheannuselise viaali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Loksutage hoolikalt enne kasutamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmikus.  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida valguse eest kaitsmiseks originaalpakendis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1641/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali etikett**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

PreHevbri 10 µg süstelahus  
B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne, adsorbeeritud)

**2. MANUSTAMISVIIS**

Intramuskulaarne

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **PreHevbri süstesuspensioon**

B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne, adsorbeeritud)

▼ Selle vaktsiini suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades vaktsiini kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne vaktsiini saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis vaktsiin on PreHevbri ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne PreHevbri kasutamist
3. Kuidas PreHevbrit kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas PreHevbrit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis vaktsiin on PreHevbri ja milleks seda kasutatakse**

PreHevbri on vaktsiin, mis ennetab B-hepatiidi viiruse põhjustatud infektsiooni. Seda kasutatakse täiskasvanute kaitsmiseks kõigi teadaolevate B-hepatiidi viiruse tüüpide eest.

PreHevbri võib kaitsta ka D-hepatiidi eest, mis tekib ainult B-hepatiidi infektsiooniga inimestel.

#### **Mis on B-hepatiit?**

- B-hepatiit on viiruse põhjustatav maksa nakkushaigus. B-hepatiidi viiruse infektsioon võib põhjustada raskeid maksaprobleeme, näiteks tsirroosi (maksa sidekoestumine) või maksavähki.
- Mõnest B-hepatiidi viirusega nakatunud inimesest saab nakkuskandja, mis tähendab, et ta ei pruugi end tunda haigena, kuid viirus püsib tema organismis ja ta võib siiski nakatada teisi inimesi.
- Haigus levib, kui B-hepatiidi viirus satub organismi kokkupuutel nakatunud inimese kehavedelikega, näiteks tupevedeliku, vere, sperma või süljega. Viirus kandjast ema võib sünnitusel kanda viiruse üle ka lapsele.
- Põhilised haigusnähud on muu hulgas kerged gripinähud (nt peavalu ja palavik, väga suur väsimus, tume uriin, kahvatu roe, naha ja silmade kollasus (ikterus)). Osa B-hepatiidiga inimestest ei näi siiski haigena ega tunne end haigena.

#### **Kuidas PreHevbri toimib**

Kui inimesele manustatakse vaktsiini PreHevbri, aitab see organismi looduslikul kaitsesüsteemil (immuunsüsteemil) toota spetsiifilist kaitset (antikehi) B-hepatiidi viiruse vastu.

- PreHevbri sisaldab ainet (adsorbenti), mis soodustab antikehade tootmist organismis ja pikendab kaitset.
- Täielikuks B-hepatiidi vastaseks kaitseks on vaja teha kolm PreHevbri süsti.
- PreHevbriga ei ravita juba B-hepatiidi viirusega nakatunud inimesi, sealhulgas varem nakatunud, kes on nüüd viiruse kandjad.

- Prehevberi on 3-antigeenne vaktsiin, mis sisaldab väikeses koguses B-hepatiidi viiruse väliskatte kolme antigeeni (pre-S1, pre-S2, S). See väliskate ei ole nakkusohtlik ja ei suuda tekitada haigust.

## 2. Mida on vaja teada enne PreHevbri kasutamist

### Te EI TOHI kasutada PreHevbrit:

- kui olete toimeaine või selle vaktsiini mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Allergilise reaktsiooni nähud võivad muu hulgas olla hingamisraskus, turse, peapööritus, kiire pulss, higistamine ja teadvuse kaotus.
- kui teil on kunagi varem olnud ootamatu eluohtlik allergiline reaktsioon mõne B-hepatiidi vaktsiini suhtes.

Ärge kasutage PreHevbrit, kui mis tahes ülalnimetatud kehtib teie kohta. Kahtluse korral pidage enne PreHevbri kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Arst, apteeker või meditsiiniõde peab tagama, et on kättesaadav asjakohane ravi juhuks, kui teil tekib pärast vaktsiini manustamist äkiline ja harvaesinev anafülaktiline reaktsioon (väga raske allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu hingamisraskus, turse, peapööritus, kiire pulss, higistamine ja teadvusekaotus). See reaktsioon võib tekkida mis tahes vaktsiini, sealhulgas PreHevbri süstimisel. **Kui teil tekib pärast süstimist mõni neist sümptomitest, pöörduge otsekohe arsti poole**, sest see võib olla eluohtlik allergiline reaktsioon.
- Minestamine võib tekkida pärast või isegi enne mis tahes nõelasüsti, seetõttu rääkige arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te olete kunagi süstimisel minestanud.
- Kui olete haigestunud ja teil on kõrge palavik, rääkige sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, sest nad võivad vaktsineerimist edasi lükata, kuni tunnete end paremini. Kerge infektsioon, näiteks külmetus, ei tohiks olla probleem, kuid teie arst, apteeker või meditsiiniõde otsustab, kas teid tohib vaktsineerida.
- Kui teie veres on vähe vereliistakuid (trombotsüüte) või on teil mis tahes hüübimishäireid, võivad pärast süsti tekkida verejooksud või verevalumid. Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui teil on mõni neist seisunditest.
- PreHevbri ei pruugi ennetada B-hepatiidi infektsiooni, kui teil on vaktsiini manustamise ajal juba teadmata B-hepatiidi infektsioon.
- Nagu iga vaktsiini korral, ei pruugi PreHevbri kaitsta kõiki vaktsineeritud inimesi.
- PreHevbri ei kaitse teid muude maksainfektsioonide, näiteks A-, C- ja E-hepatiidi eest.
- Kui olete neeruhaiguse tõttu dialüüsravil või kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem, võib arst teha vereanalüüsi, et kontrollida, kas vaktsineerimine on olnud piisavalt efektiivne, et kaitsta teid B-hepatiidi eest.

Kui teil on küsimusi või te ei ole milleski kindel, pidage enne PreHevbri kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

### Lapsed ja noorukid

PreHevbrit ei ole alla 18-aastastel lastel täielikult testitud ja seda ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

### Muud ravimid ja PreHevbri

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas mis tahes muid vaktsiine.

Lisaks PreHevbrile võidakse teile süstida B-hepatiidi immunoglobuliine. See annab teile kohese lühiajalise kaitse B-hepatiidi infektsiooni vastu. Sellisel juhul tagab arst, apteeker või meditsiiniõde, et mõlemad süstid tehakse eri kehaosadesse.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ei ole teada, kas PreHevbri eritub inimese rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Arutage oma arsti või meditsiiniõega, kas imetamise riskid ja kasulikkus on suuremad kui vaktsineerimise kasulikkus ning kas peate imetamise lõpetama.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavasti ei ole PreHevbril toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui tunnete pärast vaktsiini manustamist väsimust, peavalu või peapööritust, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni tunnete end jälle hästi.

### **PreHevbri sisaldab naatriumi ja kaaliumi**

See vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

See vaktsiin sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

## **3. Kuidas PreHevbrit kasutatakse**

PreHevbrit süstib teile arst, apteeker või meditsiiniõde. Vaktsiin süstitakse tavaliselt õlavarre lihasesse.

Teile manustatakse kokku kolm süsti. Iga süst tehakse eraldi visiitidel:

- esimene süst: arsti, apteekri või meditsiiniõega kokkulepitud kuupäeval;
- teine süst: 1 kuu pärast esimest süsti;
- kolmas süst: 6 kuud pärast esimest süsti.

Iga süste soovitatav annus on 10 µg (1 ml süstesuspensiooni).

### **Kui te unustate PreHevbri kavandatud annuse**

Kui teil jääb ettenähtud annus vahele, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, et saaksite vahelejäänud annuse saamiseks järgmise visiidi.

Tagage, et saate kogu kolmest süstist koosneva ravikuuri, vastasel korral ei pruugi te saada täielikku kaitset.

Kui teil on lisaküsimusi selle vaktsiini kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Väga sage** (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- tugev väsimus;
- süstekoha valu või valulikkus;
- süstekoha sügelus;
- lihasevalu;
- peavalu.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhuvalu;
- süstekoha punetus, verevalum või turse;
- lööve;

- pearinglus;
- liigesevalu;
- palavik.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- turses lümfisõlmed;
- nõgeslööve või nahasügelus;
- õhetus või kuumahood.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot vaktsiini ohutusest.

## **5. Kuidas PreHevbrit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast märget „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaale külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.. Mitte lasta külmuda.

Ärge visake vaktsiine kanalisatsiooni. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida PreHevbri sisaldab**

Üks annus (1 ml) sisaldab:

- Toimeained on: 10 µg B-hepatiidi pinnaantigeene (S [83%], pre-S1 [11%] ja pre-S2 [6%])<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Adsorbeeritud 500 µg-1 Al<sup>3+</sup> alumiiniumhüdroksiidina, hüdreeritud

<sup>2</sup> Toodetud hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil

- Teised koostisosad on naatriumkloriid, kaaliumkloriid, dinaatriumfosfaatdodekahüdraat, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

### **Kuidas PreHevbri välja näeb ja pakendi sisu**

PreHevbri on peene valge sademega selge värvitu suspensioon. Viaali raputamisel moodustab suspensioon kergelt häguse valge suspensiooni.

PreHevbrit turustatakse 1 ml viaalides. Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Pakendis on 10 üheannuselise viaali.

### **Müügiloo hoidja**

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1  
Queen's Tower, No. 714  
1062EA Amsterdam  
Madalmaad

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle vaktsiini kohta pöörduge palun müügiloo hoidja poole.

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle vaktsiini kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu> ja Ravimiameti kodulehel: <http://www.ravimiamet.ee/>.

See infoleht on kõigis ELi/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

#### Säilitamine

- Viaale tuleb hoida külmikus (2 °C...8 °C). Hoida originaalkarbis valguse eest kaitstult.
- Mitte lasta külmuda.

#### Ettevalmistamine

- Vaktsiini tuleb kasutada aseptilistes tingimustes.
- Segamise ajal on suspensioon veidi hägune ja valge. Pärast settimist on lahus selge ja värvitu, valge sademega.
- Enne manustamist tuleb suspensiooni visuaalselt kontrollida. Võõrosakeste esinemise ja/või füüsikaliste omaduste muutumise korral tuleb vaktsiin hävitada.
- Enne manustamist tuleb viaali korralikult loksutada.

#### Manustamine

- PreHevbrit tuleb süstida intramuskulaarselt deltalihasesse.
- Ärge süstige PreHevbrit tuharalihasesse ega subkutaanselt või intradermaalselt.
- Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- PreHevbrit ei tohi segada teiste ravimitega.

#### Kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.