

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

PreHevbri 10 mikrograma suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv hepatitisa B (rekombinantno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (1 ml) sadrži:

Površinske antigene hepatitisa B (S [83 %], pre-S1 [11 %] i pre-S2 [6 %])^{1,2} 10 mikrograma

¹ Adsorbirani na 500 mikrograma Al³⁺ u obliku aluminijske hidroksida, hidratiziranog

² Proizvedeni u jajnim stanicama kineskog hrčka tehnologijom rekombinantnog DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija).
Bistra, bezbojna s finim bijelim talogom.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

PreHevbri je indiciran za aktivnu imunizaciju protiv infekcije uzrokovane svim poznatim podtipovima virusa hepatitisa B u odraslih osoba.

Može se očekivati da će se imunizacijom cjepivom PreHevbri spriječiti i hepatitis D jer se hepatitis D (uzrokovan delta agensom) ne javlja u odsustvu infekcije hepatitisom B.

Primjena cjepiva PreHevbri mora se provoditi u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored cijepljenja

Raspored cijepljenja sastoji se od 3 doze (svaka po 1 ml) koje se daju prema sljedećem rasporedu: prva doza na odabrani datum; druga doza jedan mjesec nakon prve doze; treća doza šest mjeseci nakon prve doze.

Docjepljivanje (engl. booster dose)

Potreba za docjepljivanjem nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Starija populacija

Nisu potrebne prilagodbe doze u starijih osoba u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva PreHevabri u djece još nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podatci.

Način primjene

Cjepivo PreHevabri potrebno je ubrizgati intramuskularno (i.m.) u deltoidnu regiju. Ne smije se ubrizgati intravaskularno, supkutano ili intradermalno.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Anamneza teških alergijskih reakcija, kao što je anafilaksija, nakon prethodne doze bilo kojeg cjepiva protiv hepatitisa B.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Kao što je slučaj sa svim cjepivima u obliku injekcije, odgovarajuće medicinsko liječenje i nadzor moraju biti dostupni za liječenje mogućih anafilaktičkih reakcija nakon primjene cjepiva.

Cijepljenje treba odgoditi kod osoba koje boluju od akutne teške febrilne bolesti ili akutne infekcije. Cijepljenje se ne bi smjelo odgoditi zbog prisutnosti manje infekcije i/ili blago povišene tjelesne temperature.

Kao psihogena reakcija na injekciju iglom, nakon ili čak prije svakog cijepljenja može doći do sinkope (nesvjestice). To može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova, kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko-klonički pokreti udova tijekom oporavka. Važno je da su uspostavljene procedure za izbjegavanje ozljeda.

Hepatitis B ima dugo razdoblje inkubacije. Cjepivo PreHevabri možda neće spriječiti infekciju hepatitisom B u osoba koje imaju neprepoznatu infekciju hepatitisom B u vrijeme primjene cjepiva.

Kao i kod drugih cjepiva, zaštitni imunosni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Cjepivo neće spriječiti infekciju uzrokovanu drugim agensima kao što su hepatitis A, hepatitis C i hepatitis E ili drugi patogeni za koje je poznato da inficiraju jetru.

Trombocitopenija i koagulacijski poremećaji

Kao i kod drugih intramuskularnih injekcija, cjepivo se mora davati oprezno osobama koje primaju antikoagulantnu terapiju ili bolesnicima s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja (kao što je hemofilija) jer se u tih osoba nakon intramuskularne primjene mogu javiti krvarenje ili modrice.

Imunodeficijencija

Imunokompromitirane osobe mogu imati smanjen imunosni odgovor na cjepivo PreHevabri. Dostupni su ograničeni podatci o imunokompromitiranoj populaciji. Potrebno je obratiti pažnju kako bi se osiguralo održavanje razine zaštitnih protutijela kako je definirano nacionalnim preporukama i smjernicama.

Bolesnici s kroničnom bolešću jetre ili s infekcijom HIV-om ili nositelji hepatitisa C ne smiju biti

isključeni iz cijepljenja protiv hepatitisa B. Cjepivo se može preporučiti jer infekcija hepatitisom B u ovih bolesnika može biti teška: liječnik stoga mora razmotriti cjepivo PreHevbri ovisno o slučaju.

U uzorcima krvi nakon cijepljenja otkrivena je prolazna prisutnost površinskog antigena hepatitisa B (HBsAg) dobivenog iz cjepiva protiv hepatitisa B. Otkrivanje antigena HBsAg u serumu možda neće imati dijagnostičku vrijednost unutar 28 dana nakon primjene cjepiva PreHevbri.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika pred hemodijalizom i na hemodijalizi postoji rizik od izloženosti hepatitisu B i veći rizik od kronične infekcije. Potrebno je obratiti pažnju kako bi se osiguralo postizanje i održavanje razine zaštitnih protutijela kako je definirano nacionalnim preporukama i smjernicama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, odnosno zanemarivu količinu natrija.

Kalij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, odnosno zanemarivu količinu kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva PreHevbri s drugim cjepivima. Ne preporučuje se istodobna primjena cjepiva PreHevbri s drugim cjepivima.

Kada je potrebna istodobna primjena cjepiva PreHevbri i imunoglobulina, treba ih davati u različitim štrcaljkama na odvojenim mjestima primjene injekcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Cijepljenje tijekom trudnoće smije se provoditi samo ako omjer koristi i rizika na pojedinačnoj razini premašuje moguće rizike za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se PreHevbri u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili suzdržati se od cijepljenja cjepivom PreHevbri, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist cjepiva za ženu.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi u vezi s primjenom cjepiva PreHevbri.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cjepivo PreHevbri ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki učinci navedeni u dijelu 4.8 (npr. umor, glavobolja, omaglica) mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil iz kliničkih ispitivanja cjepiva PreHevbri temelji se na dvama kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 (Sci-B-Vac-001 i Sci-B-Vac-002) u kojima je 2920 odraslih osoba primilo najmanje jednu dozu cjepiva PreHevbri.

Lokalne i sistemske reakcije nakon injekcije praćene su uz pomoć kartica dnevnika tijekom razdoblja od 7 dana koje je započelo na dan svakog cijepjenja (poticana prijava štetnih događaja).

Najčešće lokalne reakcije na temelju poticanih prijava bile su bol na mjestu primjene injekcije (72,2 %), osjetljivost (71,2 %) i lokalni pruritus/svrbež (12,2 %). Najčešće sistemske reakcije na temelju poticanih prijava bile su mialgija (41,7 %), umor (37,5 %) i glavobolja (36,3 %).

Učestalost i težina štetnih događaja na temelju poticanih prijava općenito su se smanjile ili ostale slične kod naknadnih cijepjenja.

Tablični popis nuspojava

Informacije u tablici u nastavku preuzete su iz podataka iz dvaju ključnih ispitivanja te uključuju i poticane prijave i spontano prijavljene nuspojave.

Učestalost nuspojava određena je na sljedeći način:

Vrlo često: ($\geq 1/10$)

Često: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko: ($< 1/10\ 000$)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od veće prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1.: Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfadenopatija	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ¹ , mučnina/povraćanje ¹	Često
	Bol u abdomenu	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bol na mjestu primjene injekcije ¹ , osjetljivost na mjestu primjene injekcije ¹ , pruritus na mjestu primjene injekcije ¹ , umor ¹	Vrlo često
	Oticanje na mjestu primjene injekcije ¹ , crvenilo na mjestu primjene injekcije ¹	Često
	Stvaranje modrica na mjestu primjene injekcije	Često
	Vrućica ¹	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ¹	Vrlo često
	Omaglica	Često
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija ¹	Vrlo često
	Artralgija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija, pruritus	Manje često
	Osip	Često

Krvožilni poremećaji	Navale crvenila, navale vrućine	Manje često
----------------------	---------------------------------	-------------

¹ Lokalne i sistemske nuspojave prikupljene s pomoću kartica dnevnika. Štetni događaji prikupljeni s pomoću kartica dnevnika uključivali su lokalne (bol, osjetljivost, eritem/crvenilo, pruritus/svrbež i edem/oticanje) i sistemske (mučnina/povraćanje, proljev, glavobolja, vrućica, umor i mialgija) štetne događaje na temelju poticanih prijava.

Dodatne informacije u posebnim populacijama

Podatci o sigurnosti primjene ograničeni su u imunokompromitiranih odraslih osoba, u odraslih osoba koje su prethodno cijepljene protiv hepatitisa B i u odraslih s kroničnim zatajenjem bubrega, uključujući bolesnike na hemodijalizi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva protiv hepatitisa B, pročišćeni antigen, ATK oznaka: J07BC01

Mehanizam djelovanja

Cjepivo PreHevabri sadrži puni antigenski sastav površinskog antigena virusa hepatitisa B, uključujući male (S), srednje (pre-S2) i velike (pre-S1) površinske antigene hepatitisa B u strukturi čestica nalik virusu i daje imunitet protiv svih poznatih podtipova infekcije virusom hepatitisa B stimulacijom specifičnog imunogenog odgovora, izmjereno indukcijom anti-HBs protutijela na razini od ≥ 10 mIU/ml.

Klinička imunogenost

Imunogenost cjepiva PreHevabri ocijenjena je u usporedbi s odobrenim cjepivom protiv hepatitisa B (Engerix B) u dvama randomiziranim, aktivno kontroliranim, dvostruko slijepim, multicentričnim kliničkim ispitivanjima faze 3 u odraslih osoba. PreHevabri i Engerix B primjenjivali su se kao režim od 3 doze koji se daje u 0., 1. i 6. mjesecu.

Ispitivanje Sci-B-Vac-001 u odraslih osoba u dobi od 18 godina i starijih

Primarna mjera ishoda imunogenosti ispitivanja bila je stopa serozaštite (engl. *seroprotection rate*, SPR), definirana kao postotak ispitanika s razinama protutijela anti-HBs od ≥ 10 mIU/ml. Dvije koprimaryne analize, ispitane hierarhijski, bile su: (1) neinferiornost cjepiva PreHevabri u usporedbi s cjepivom Engerix B na 196. dan, 4 tjedna nakon primanja treće doze u svih odraslih u dobi od 18 godina i starijih i (2) superiornost cjepiva PreHevabri u usporedbi s cjepivom Engerix B u ispitanika u dobi od 45 godina i starijih na 196. dan.

Neinferiornost je postignuta ako je donja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti (CI) razlike u SPR-u (PreHevabri minus Engerix B) bila veća od -5 %. Superiornost je postignuta ako je donja granica 95-postotnog intervala pouzdanosti (CI) razlike u SPR-u (PreHevabri minus Engerix B) bila veća od 0 %.

U ispitivanju su postignute obje koprimaryne mjere ishoda. Stopa serozaštite (SPR) u ispitanika u dobi od 18 godina i starijih u skupini s cjepivom PreHevabri bila je neinferiorna u odnosu na skupinu s

cjepivom Engerix B na 196. dan ispitivanja (91,4 % u odnosu na 76,5 %), a SPR u ispitanika u dobi od 45 godina i starijih bio je superioran u odnosu na skupinu s cjepivom Engerix B na 196. dan ispitivanja (89,4 % u odnosu na 73,1 %). Više vrijednosti SPR-a i titara protutijela anti-HBs (GMC, geometrijska srednja vrijednost koncentracije) zabilježene su za cjepivo PreHevbri u usporedbi s cjepivom Engerix B u svim vremenskim točkama (tablica 2.), s vršnim titrima na 196. dan (1424,52 mIU/ml u odnosu na 235,43 mIU/ml) i trajnim titrima na 336. dan (546,79 mIU/ml u odnosu na 83,48 mIU/ml). Rezultati su bili dosljedni u ključnim podskupinama na temelju dobi, spola, statusa dijabetesa, indeksa tjelesne mase, dnevne konzumacije alkohola i statusa pušenja, pri čemu su sve donje granice od 95-postotnog intervala pouzdanosti razlike u SPR-u bile iznad unaprijed postavljene granice neinferiornosti i superiornosti (tablica 2.).

Tablica 2.: Stopa serozaštite (SPR) i geometrijska srednja vrijednost koncentracije (engl. *geometric mean concentration, GMC*) titara protutijela anti-HBs cjepiva PreHevbri i Engerix B na 196. dan

Populacija i podskupine ispitivanja	PreHevbri			Engerix B			Razlika u SPR-u (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	Razlika (95 % CI)
Odrasli (dob 18 i više godina)	718	91,36 % (89,07; 93,32)	1424,52	723	76,49 % (73,22; 79,53)	235,43	14,88 % (11,18; 18,63)
Dob 18 – 44 godine	125	99,20 % (95,62; 99,98)	4550,39	135	91,11 % (84,99; 95,32)	727,67	8,09 % (3,40; 14,22)
Dob 45 – 64 godine	325	94,77 % (91,76; 96,92)	1558,30	322	80,12 % (75,34; 84,34)	274,80	14,65 % (9,75; 19,81)
Dob 65 i više godina	268	83,58 (78,59; 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59; 70,40)	64,31	18,92 % (11,60; 26,14)
Dijabetes (dob 18 i više godina)	54	83,33 % (70,71; 92,08)	448,89	60	58,33 % (44,88; 70,93)	73,68	25,00 % (8,37; 40,36)
ITM >30 kg/m ² (dob 18 i više godina)	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 = broj ispitanika procijenjenih u skupu po protokolu; SPR = stopa serozaštite definirana kao titri protutijela anti-HBs od ≥ 10 mIU/ml u serumu; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije (prilagođena)

Sudjelovanje ispitanika u ispitivanju Sci-B-Vac-001 u svrhu primanja cjepiva PreHevbri ili Engerix B stratificirano je prema trima dobnim skupinama: od 18 do 44 godine (n=125 u odnosu na n=135 ispitanika), od 45 do 64 godine (n=325 u odnosu na n=322) i u dobi od 65 i više godina (n=268 u odnosu na n=266). Primjenom cjepiva PreHevbri postignute su veće stope serozaštite u svakoj od ovih skupina na 196. dan, četiri tjedna nakon treće doze (u dobi od 18 do 44 godine: 99,2 % u odnosu na 91,1 %; u dobi od 45 do 64 godine: 94,8 % u odnosu na 80,1 %; u dobi od 65 i više godina: 83,6 % u odnosu na 64,7 %).

Ispitivanje Sci-B-Vac-002 u odraslih osoba u dobi od 18 do 45 godina

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je usporedba 3 serije cjepiva PreHevbri i Engerix B za imunosni odgovor procijenjen mjerenjem GMC-a titara anti-HBs. Podatci iz tih triju serija kombinirani su (objedinjeni) kako bi se pokazalo da je SPR na 196. dan ispitivanja, 4 tjedna nakon završetka režima od 3 doze cjepiva PreHevbri, bio neinferioran u odnosu na Engerix B. Neinferiornost cjepiva PreHevbri u usporedbi s cjepivom Engerix B temeljila se na razlici u SPR-u i donjoj granici dvostranog 95-postotnog CI-a, koristeći prethodno postavljenu granicu od -5 %.

Geometrijska srednja vrijednost koncentracije titara protutijela anti-HBs u skupini s cjepivom PreHevbri bila je dosljedna u sve tri serije i veća u odnosu na Engerix B u svim vremenskim točkama, uključujući i na vrhuncu na 196. dan ispitivanja (serija A: 5979,5 mIU/ml; serija B: 4855,3 mIU/ml; serija C: 5553,2 mIU/ml u odnosu na 1526,3 mIU/ml). SPR u objedinjenoj skupini s cjepivom PreHevbri također je bio viši u svakoj vremenskoj točki u odnosu na cjepivo Engerix B i pokazao je neinferiornost na 196. dan (99,3 naspram 94,8) nakon potrebnog ciklusa od 3 doze (tablica 3.).

Tablica 3.: Stopa serozaštite (SPR) i geometrijska srednja vrijednost koncentracije (GMC) titara protutijela anti-HBs cjepiva PreHevabri i Engerix B u odraslih osoba u dobi od 18 do 45 godina

Vremenska točka	Objedinjena skupina s cjepivom PreHevabri			Engerix B			Razlika u SPR-u (PreHevabri – Engerix B)
	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % CI)	GMC (mIU/ml)	Razlika (95 % CI)
196. dan	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. dan	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 = broj ispitanika u skupu po protokolu 2 (primili su sve tri doze u 0., 1. i 6. mjesecu); SPR = stopa serozaštite definirana kao postotak (%) ispitanika s titrima protutijela anti-HBs \geq 10 mIU/ml u serumu; objedinjena skupina s cjepivom PreHevabri uključuje serije A, B i C cjepiva PreHevabri

Sigurnost i imunogenost cjepiva PreHevabri opažena u dvama glavnim ispitivanjima, Sci-B-Vac 001 i Sci-B-Vac 002, idu u prilog onome što je uočeno u 11 prethodnih ispitivanja s odraslim osobama.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja cjepiva PreHevabri u svim podskupinama pedijatrijske populacije za prevenciju infekcije virusom hepatitisa B.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva površinskog antigena hepatitisa B koji se koristi u cjepivu PreHevabri nisu procijenjena.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jedne doze i ponovljenih doza (uključujući lokalnu toleranciju) te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
kalijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)
voda za injekcije

Za adsorbense vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Suspenzija od 1 ml u staklenoj bočici s jednom dozom, s gumenim čepom i zapečaćenoj aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off” kapičom u boji.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Cjepivo treba primjenjivati pod aseptičkim uvjetima.

Suspenziju treba dobro protresti prije primjene.

Suspenzija je bjelkasta, neprozirna ako se pomiješa. Nakon taloženja otopina je bistra i bezbojna s bijelim talogom.

Suspenziju je potrebno vizualno pregledati prije primjene. U slučaju uočenih stranih čestica i/ili promjena izgleda, bacite cjepivo.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1641/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD mjesec GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

PreHevri 10 mikrograma suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv hepatitisa B (rekombinantno, adsorbirano)
Za primjenu u odraslih

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 10 µg površinskih antigena hepatitisa B (S, pre-S1, pre-S2).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, gel aluminijska hidroksida, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju
10 x bočica od 1 ml s jednom dozom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularna primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Dobro protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

VBI Vaccines B.V.

Delflandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1641/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

PreHevabri 10 mikrograma injekcija
Cjepivo protiv hepatitisa B (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.m.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

PreHevbri suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv hepatitisa B (rekombinantno, adsorbirano)

▼ Ovo je cjepivo pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovo cjepivo jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je PreHevbri i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite PreHevbri
3. Kako se PreHevbri primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati PreHevbri
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je PreHevbri i za što se koristi

PreHevbri je cjepivo koje sprječava infekciju uzrokovanu virusom hepatitisa B. Primjenjuje se u odraslih osoba radi zaštite od svih poznatih vrsta virusa hepatitisa B.

PreHevbri može zaštititi i od hepatitisa D koji se može pojaviti samo u osoba koje imaju infekciju hepatitisom B.

Što je hepatitis B?

- Hepatitis B je zarazna bolest jetre koju uzrokuje virus. Infekcija virusom hepatitisa B može uzrokovati ozbiljne probleme s jetrom, kao što je „ciroza” (ožiljkaste promjene jetre) ili rak jetre.
- Neki ljudi zaraženi virusom hepatitisa B postaju nositelji, što znači da se možda neće osjećati loše, ali i dalje imaju virus u svojem tijelu i još uvijek mogu zaraziti druge ljude.
- Bolest se širi tako što virus hepatitisa B uđe u tijelo kontaktom s tjelesnim tekućinama zaražene osobe, primjerice iz rodnice, krvi, sjemena ili pljuvačke (sline). Majka koja je nositelj virusa također može prenijeti virus svojem djetetu pri rođenju.
- Glavni znakovi bolesti uključuju blage znakove gripe (kao što su glavobolja i vrućica, osjećaj jakog umora, tamna mokraća, blijeda stolica [feces], žutilo kože i očiju [žutica]). Međutim, neki ljudi s hepatitisom B ne izgledaju niti se osjećaju loše.

Kako PreHevbri djeluje

Kada osoba primi cjepivo PreHevbri, ono pomaže prirodnom obrambenom sustavu tijela (imunskom sustavu) da proizvede posebnu zaštitu (protutijela) protiv virusa hepatitisa B.

- PreHevbri sadrži tvar (naziva „adsorbens”) koja poboljšava tjelesnu proizvodnju protutijela i produljuje trajanje zaštite.
- Za potpunu zaštitu od hepatitisa B potreban je ciklus od tri injekcije cjepiva PreHevbri.

- PreHevbri se ne koristi za liječenje osobe koja je već zaražena virusom hepatitisa B, uključujući i svakoga tko je prethodno bio zaražen i tko je sada nositelj virusa.
- PreHevbri je „3-antigensko” cjepivo koje sadrži male količine triju antigena (pre-S1, pre-S2, S) iz „vanjskog omotača” virusa hepatitisa B. Taj „vanjski omotač” nije zarazan i od njega ne možete oboljeti.

2. Što morate znati prije nego što primite PreHevbri

NE smijete primiti PreHevbri:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.). Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati poteškoće s disanjem, oticanje, ošamućenost, brze otkucaje srca, znojenje i gubitak svijesti.
- ako ste ikada prije imali iznenadnu, po život opasnu alergijsku reakciju na bilo koje cjepivo protiv hepatitisa B.

Ne smijete primiti PreHevbri ako se bilo što od gore navedenog odnosi na vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite PreHevbri.

Upozorenja i mjere opreza

- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pobrinut će se da vam odgovarajuće medicinsko liječenje bude dostupno u slučaju da razvijete iznenadnu i rijetku anafilaktičku reakciju (vrlo tešku alergijsku reakciju sa simptomima kao što su poteškoće s disanjem, oticanje, ošamućenost, brzi otkucaji srca, znojenje i gubitak svijesti) nakon što ste primili cjepivo. Ta se reakcija može pojaviti nakon injiciranja bilo kojeg cjepiva, uključujući PreHevbri. **Hitno potražite liječničku pomoć** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma nakon primanja injekcije jer to može biti po život opasna alergijska reakcija.
- Do nesvjestice može doći poslije ili čak prije dobivanja injekcije iglom, stoga obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili prilikom prethodnog primanja injekcije.
- Ako ste bolesni i imate visoku temperaturu, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra mogu odgoditi cijepljenje dok se ne budete osjećali bolje. Manja infekcija kao što je prehlada ne bi trebala predstavljati problem, ali vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odlučit će možete li se svejedno cijepiti.
- Ako imate niske razine trombocita ili poremećaje zgrušavanja krvi, nakon primanja injekcije može doći do krvarenja ili modrica. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako imate bilo koje od tih stanja.
- PreHevbri ne može spriječiti infekciju hepatitisom B ako već imate neprepoznatu infekciju hepatitisom B u trenutku primjene cjepiva.
- Kao i svako drugo cjepivo, PreHevbri možda neće zaštititi sve ljude koji su cijepljeni.
- PreHevbri vas ne štiti od drugih infekcija jetre kao što su hepatitis A, C i E.
- Ako ste na dijalizi zbog problema s bubrezima ili ako imate oslabljen imunostani sustav, liječnik će možda morati napraviti krvne pretrage kako bi provjerio je li cijepljenje djelovalo dovoljno dobro da vas zaštiti od hepatitisa B.

Ako imate bilo kakvih pitanja ili niste sigurni u nešto od gore navedenog, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite PreHevbri.

Djeca i adolescenti

PreHevbri nije u potpunosti ispitan u djece mlađe od 18 godina i ne smije se primjenjivati u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i PreHevbri

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući bilo koje drugo cjepivo.

Uz cjepivo PreHevbri možete dobiti i injekciju imunoglobulina protiv hepatitisa B. To će vam omogućiti trenutačnu kratkoročnu zaštitu od infekcije hepatitisom B. Ako se to dogodi, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pobrinut će se da se dvije injekcije daju u različite dijelove tijela.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije primanja ovoga cjepiva.

Nije poznato izlučuje li se PreHevbri u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o tome nadmašuju li rizici i koristi dojenja vašeg djeteta koristi cijepljenja i trebate li prekinuti dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da PreHevbri utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako se osjećate umorno ili imate glavobolju ili vrtoglavicu nakon cijepljenja, nemojte voziti ni rukovati strojevima dok se ponovno ne budete osjećali dobro.

PreHevbri sadrži natrij i kalij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, odnosno zanemarivu količinu natrija.

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po dozi, odnosno zanemarivu količinu kalija.

3. Kako se PreHevbri primjenjuje

PreHevbri će vam dati liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra u obliku injekcije. Cjepivo se obično ubrizgava u mišić nadlaktice.

Dobit ćete ukupno tri injekcije. Svaka injekcija daje se tijekom zasebnih posjeta:

- prva injekcija: na datum dogovoren s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom
- druga injekcija: mjesec dana nakon prve injekcije
- treća injekcija: šest mjeseci nakon prve injekcije.

Preporučena doza za jednu injekciju je 10 mikrograma (1 ml suspenzije za injekciju).

Ako ste zaboravili planiranu dozu cjepiva PreHevbri

Ako propustite planiranu dozu, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri kako biste dogovorili drugi posjet i primili propuštenu dozu.

Pobrinite se da primite cijeli ciklus od tri injekcije ili možda nećete biti u potpunosti zaštićeni.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- snažan osjećaj umora
- bol ili osjetljivost na mjestu primjene injekcije
- svrbež na mjestu primjene injekcije
- bol u mišićima
- glavobolja.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- crvenilo, modrice ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- osip
- omaglica
- bol u zglobovima
- vrućica.

Manje česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)

- natečeni limfni čvorovi
- koprivnjača ili svrbež kože
- crvenilo ili navale vrućine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog cjepiva.

5. Kako čuvati PreHevbri

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočice čuvajte u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakva cjepiva bacati u otpadne vode. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što PreHevbri sadrži

Jedna doza (1 ml) sadrži:

- Djelatne tvari: 10 mikrograma površinskih antigena hepatitisa B (S [83 %], pre-S1 [11 %] i pre-S2 [6 %])^{1,2}

¹ Adsorbirani na 500 mikrograma Al³⁺ u obliku aluminijskog hidroksida, hidratiziranog

² Proizvedeni u jajnim stanicama kineskog hrčka tehnologijom rekombinantnog DNK

- Drugi sastojci su natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti), kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti), voda za injekcije.

Kako PreHevbri izgleda i sadržaj pakiranja

PreHevbri je bistra, bezbojna suspenzija s finim bijelim talogom. Kad se bočica protrese, suspenzija se oblikuje u bjelkastu neprozirnu suspenziju.

PreHevbri se isporučuje u bočicama koje sadrže 1 ml. Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Dostupna su pakiranja od 10 bočica s jednom dozom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom cjepivu obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom cjepivu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu> i na internetskoj stranici {naziv nadležnog tijela države članice (poveznica)}.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Čuvanje

- Bočice treba čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetla.
- Ne zamrzavati.

Priprema

- Cjepivo treba primjenjivati pod aseptičkim uvjetima.
- Suspenzija je bjelkasta i neprozirna ako se pomiješa. Nakon taloženja otopina je bistra i bezbojna s bijelim talogom.
- Suspenziju je potrebno vizualno pregledati prije primjene. U slučaju uočenih stranih čestica i/ili promjena izgleda, bacite cjepivo.
- Bočicu treba dobro protresti prije primjene.

Primjena

- Cjepivo PreHevbri treba ubrizgati intramuskularno u deltoidni mišić.
- Nemojte ubrizgavati PreHevbri u glutealni mišić, intradermalno ili intravaskularno.
- Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.
- Cjepivo PreHevbri ne smije se miješati s drugim lijekovima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.