

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

PreHevbri 10 míkrogrömm stungulyf, dreifa
Bóluefni gegn lifrabólgu B (raðbrigða, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

Einn skammtur (1 ml) inniheldur:

Lifrabólgu B yfirborðsmótefnavaka (S [83%], pre-S1 [11%] og pre-S2 [6%])^{1,2} 10 míkrogrömm

¹ Aðsogað á 500 míkrogrömmum af Al³⁺ sem vatnað álhýdroxyð

² Framleit í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra með raðbrigða erfðatækni

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf)
Tær, litlaus með fingerðri hvíttri útfellingu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

PreHevbri er ætlað til virkrar ónæmisaðgerðar gegn sýkingum af völdum allra þekktra undirtegunda lifrabólguveiru B hjá fullorðnum.

Gera má ráð fyrir að ónæmisaðgerð með PreHevbri komi einnig í veg fyrir lifrabólgu D sýkingu vegna þess að lifrabólga D (af völdum delta veirunnar) verður ekki nema lifrabólga B sýking sé til staðar.

Notkun PreHevbri skal vera samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi heilbrigðisyfirvalda.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Bólusetningaráætlun

Bólusetningaráætlunin samanstendur af 3 skömmtum (1 ml hver) sem gefnir eru samkvæmt eftirfarandi áætlun: fyrsti skammtur á tilteknum degi; annar skammtur 1 mánuði eftir fyrsta skammtinn; þriðji skammtur 6 mánuðum eftir fyrsta skammtinn.

Örvunarskammtur

Þörfin fyrir örvunarskammt hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun PreHevbri hjá börnum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Gefa skal PreHevbri í vöðva (i.m.) í axlarvöðva.

Má ekki gefa með inndælingu í æð, undir húð eða í húð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, svo sem bráðaofnæmi, eftir fyrri skammt af einhverju bóluefni gegn lifrabólgu B.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eins og við á um öll bóluefni sem gefin eru sem stungulyf, verður viðeigandi lækniástoð og eftirlit að vera fyrir hendi ef upp koma bráðaofnæmisviðbrögð eftir gjöf bóluefnisins.

Fresta skal bólusetningu hjá einstaklingum sem eru með mikinn hita eða alvarlega sýkingu. Ekki skal fresta bólusetningu við minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Einstaklingar geta fallið í yfirlit eftir eða jafnvel fyrir hvers konar bólusetningu vegna sálrænna viðbragða við nálastungu. Þessu geta fylgt ýmis taugafræðileg teikn eins og tímabundnar sjóntruflanir, náladofi og þankippa-hreyfingar útlíma meðan það jafnar sig. Mikilvægt er að ráðstafanir séu gerðar til að koma í veg fyrir meiðsli.

Lifrabólga B hefur langan meðgöngutíma. Mögulegt er að PreHevbri komi ekki í veg fyrir lifrabólgu B sýkingu hjá einstaklingum sem eru með ógreinda lifrabólgu B sýkingu þegar ónæmiságerðin fer fram.

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að verndandi mótefnissvörun náist hjá öllum sem bólusettir eru.

Bóluefnið kemur ekki í veg fyrir sýkingar af völdum annarra veira eins og lifrabólguveiru A, lifrabólguveiru C og lifrabólguveiru E eða annarra sjúkdómsvalda sem þekkt er að valdi sýkingu í lifur.

Blóðflagnafæð og blóðstorkukvillar

Eins og við á um aðrar inndælingar í vöðva, skal gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum sem eru í blóðþynningarmedferð og hjá þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern blóðstorkukvilla (s.s. dreyrasyki) vegna þess að fram getur komið blæðing eða mar eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Ónæmisbrestur

Ónæmissvörun við PreHevbri getur verið skert hjá ónæmisbældum einstaklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá ónæmisbældum einstaklingum. Þess skal gætt að tryggt sé að verndandi

gildi mótefnis sé viðhaldið, eins og það er skilgreint samkvæmt ráðleggingum og leiðbeiningum í hverju landi.

Ekki á að útiloka sjúklinga með langvinnan lifrarsjúkdóm eða HIV-sýkingu eða smitbera lifrabólgu C frá bólusetningu gegn lifrabólgu B. Bólusetning kann að vera ráðlögð vegna þess að lifrabólgu B sýking getur verið alvarleg hjá þessum sjúklingum: því skal lækurinn íhuga bólusetningu með PreHevbri í hverju tilviki fyrir sig.

Yfirborðsmótefnavaki lifrabólgu B (HBsAg) sem fæst með lifrabólgu B bóluefnum hefur fundist tímabundið í blóðsýnum eftir ónæmisaðgerð. Verið getur að HBsAg sem greinist í sermi innan 28 daga eftir gjöf PreHevbri hafi ekkert sjúkdómsgreinandi gildi.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar sem eiga að fara í blóðskilun eða eru í blóðskilun eru í hættu á útsetningu fyrir lifrabólguveiru B og í meiri hættu á langvinnri sýkingu. Þess skal gætt að tryggt sé að verndandi gildi mótefnis náist og sé viðhaldið, eins og það er skilgreint samkvæmt ráðleggingum og leiðbeiningum í hverju landi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf PreHevbri samhliða öðrum bóluefnum. Notkun PreHevbri samhliða öðrum bóluefnum er ekki ráðlögð.

Ef þörf er á gjöf PreHevbri samhliða immúnóglóbúlíni skal það gefið aðskilið í tveimur sprautum á mismunandi stungustaði.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun bóluefnisins á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Aðeins á að framkvæma ónæmisaðgerð á meðgöngu ef ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanlega áhætta fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort PreHevbri skilst út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva tímabundið meðferð með PreHevbri.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum við notkun PreHevbri.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

PreHevbri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sumar aukaverkanir sem nefndar eru í kafla 4.8 (t.d. þreyta, höfuðverkur, sundl) haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggisupplýsingar PreHevbri úr klínískum rannsóknum byggja á tveimur 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum (Sci-B-Vac-001 og Sci-B-Vac-002) hjá 2.920 fullorðnum sem fengu a.m.k. einn skammt af PreHevbri.

Fylgst var með staðbundnum og altækum viðbrögðum eftir inndælingu með dagbókarfærslum á 7-daga tímabili sem byrjar á degi hvernar ónæmisaðgerðar (listi yfir ákveðin einkenni). Algengustu staðbundnu viðbrögðin sem fylgjast átti með voru verkur á stungustað (72,2%), eymsli (71,2%) og staðbundinn kláði (12,2%). Algengustu altæku viðbrögðin sem fylgjast átti með voru vöðvaverkur (41,7%), þreyta (37,5%) og höfuðverkur (36,3%).

Tíðni og alvarleiki aukaverkanna minnkuðu almennt eða héldust svipuð við síðari bólusetningar.

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingar í töflunni hér fyrir neðan eru fengnar úr tveimur lykilrannsóknum og innihalda bæði umbeðnar og aðrar tilkynningar um aukaverkanir.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar: ($\geq 1/10$)

Algengar: ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar: ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir: ($< 1/10.000$)

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir eftir líffærum og tíðni

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Blóð og eitlar	Eitlakvilli	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur ¹ , ógleði/uppköst ¹	Algengar
	Kviðverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað ¹ , eymsli á stungustað ¹ , kláði á stungustað ¹ , þreyta ¹	Mjög algengar
	Þroti á stungustað ¹ , roði á stungustað ¹	Algengar
	Mar á stungustað	Algengar
	Hiti ¹	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur ¹	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkur ¹	Mjög algengar
	Liðverkur	Algengar
Húð og undirhúð	Ofsakláði, kláði	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar
Æðar	Andlitsroði, hitasteypa	Sjaldgæfar

¹ Staðbundnar og altækar aukaverkanir samkvæmt dagbókarfærslum. Aukaverkanir samkvæmt umbeðnum dagbókarfærslum eru meðal annars staðbundnar aukaverkanir (verkur, eymsli, roði, kláði og bjúgur/þroti) og altækar aukaverkanir (ógleði/uppköst, niðurgangur, höfuðverkur, hiti, þreyta og vöðvaverkur).

Viðbótarupplýsingar hjá sérstökum sjúklingahópum

Öryggisupplýsingar eru takmarkaðar hjá ónæmisbældum fullorðnum, hjá fullorðnum sem hafa áður farið í ónæmisáðgerð gegn lifrabólgu B og hjá fullorðnum með langvinna nýrnabilun, þ.m.t. sjúklingum í blóðskilun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lifrabólga B bóluefni, hreinsaðir mótefnavakar ATC-flokkur J07BC01

Verkunarháttur

PreHevbri inniheldur allar gerðir mótefnavaka lifrabólguveiru B yfirborðsmótefnisvakans, þ.m.t. litla (S), miðlungsstóra (pre-S2) og stóra (pre-S1) lifrabólgu B yfirborðsmótefnisvaka í ögnum með veirulíkri byggingu og veitir ónæmi gegn öllum þekktum undirtegundum lifrabólgu B veirusýkingum með því að örva tiltekna ónæmissvörun, mælt með íleiðslu and-HB mótefna við gildi ≥ 10 m a.e./ml.

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun PreHevbri var metin í samanburði við viðurkennt bóluefni gegn lifrabólgu B (Engerix-B) í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra 3. stigs klínískum rannsóknum með virkum samanburði hjá fullorðnum. PreHevbri og Engerix-B voru gefin í 3-skammta áætlun í mánuði 0, 1 og 6.

Rannsókn Sci-B-Vac-001 hjá fullorðnum ≥ 18 ára

Aðalendapunktur ónæmissvörunar í rannsókninni var hlutfall sermisverndar (SPR), skilgreind sem hundraðshlutfall einstaklinga með and-HB gildi ≥ 10 m a.e./ml. Auka aðalgreiningarnar tvær sem voru prófaðar stigskipt voru: (1) að PreHevbri var ekki lakara samanborið við Engerix-B á degi 196, 4 vikum eftir að hafa gefið þriðja skammtinn öllum fullorðnum ≥ 18 ára og (2) að PreHevbri var betra samanborið við Engerix-B hjá einstaklingum ≥ 45 ára á degi 196.

Lyfið náði viðmiði um að vera ekki lakara ef lágsta gildi 95% öryggisbils (CI) fyrir mismun á hlutfalli sermisverndar (SPR) (PreHevbri mínus Engerix-B) var hærra en -5%. Lyfið náði viðmiði um að vera betra ef lágsta gildi 95% CI fyrir mismun á hlutfalli sermisverndar (SPR) (PreHevbri mínus Engerix-B) var hærra en 0%.

Rannsóknin náði báðum auka aðalendapunktum. Hlutfall sermisverndar hjá einstaklingum ≥ 18 ára í PreHevbri hópnum var ekki lakara en hjá Engerix-B hópnum á rannsóknardegi 196 (91,4% á móti 76,5%) og hlutfall sermisverndar hjá einstaklingum ≥ 45 ára var hærra en hjá Engerix-B hópnum á rannsóknardegi 196 (89,4% á móti 73,1%). Hærra hlutfall sermisverndar og and-HB títra (GMC, margfeldis meðaltalsþéttni) sást með PreHevbri samanborið við Engerix-B á öllum tímáttum (tafla 2), með hámarkstíttra á degi 196 (1.424,52 m a.e./ml á móti 235,43 m a.e./ml) og viðvarandi títra á degi 336 (546,79 m a.e./ml á móti 83,48 m a.e./ml). Niðurstöðurnar voru í samræmi hjá

lykilundirhópum byggt á aldri, kyni, stöðu m.t.t. sykursýki, líkamsþyngdarstuðli (BMI), daglegri áfengisneyslu og reykingum, þar sem öll lágstu gildi 95% CI fyrir mismun á hlutfalli sermisverndar voru yfir fyrirfram ákveðnu marki um að vera ekki lakara og vera betra (tafla 2).

Tafla 2: Hlutfall sermisverndar (SPR) og margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) and-HB títra fyrir PreHevbri og Engerix-B á degi 196

Rannsóknarpýði og undirhópar	PreHevbri			Engerix-B			Munur á SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95% CI)	GMC (m a.e./ml)	N	SPR (95% CI)	GMC (m a.e./ml)	Munur (95% CI)
Fullorðnir (eldri en 18 ára)	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)
Aldur 18-44	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)
Aldur 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)
Aldur 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)
Sykursýki (eldri en 18 ára)	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 (eldri en 18 ára)	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 = fjöldi einstaklinga sem voru metnir í þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun; SPR = hlutfall sermisverndar skilgreint sem and-HB títri ≥ 10 m a.e./ml í sermi; GMC = margfeldismeðaltalsþéttni (leiðrétt)

Skráning einstaklinga í Sci-B-Vac-001 rannsóknina til að fá annað hvort PreHevbri eða Engerix-B var lagskipt í þrjú aldurshópa: 18-44 ára (n=125 á móti n=135 einstaklingar), 45-64 ára (n=325 á móti n=322, og 65 ára og eldri (n=268 á móti n=266. PreHevbri náði herra hlutfalli sermisverndar hjá öllum þessum hópum á degi 196, fjórum vikum eftir þriðja skammtinn (18-44 ára: 99,2% á móti 91,1%; 45-64 ára: 94,8% á móti 80,1%; 65 ára og eldri: 83,6% á móti 64,7%).

Rannsókn Sci-B-Vac-002 hjá fullorðnum 18-45 ára

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var að bera saman 3 lotur af PreHevbri og Engerix-B með tilliti til ónæmissvörunar með því að mæla margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) and-HB. Upplýsingar úr lotunum þremur voru samþættar til að sýna fram á að hlutfall sermisverndar á rannsóknardegi 196, 4 vikum eftir að 3-skammta áætluninni með PreHevbri var lokið, væri ekki lakara en með Engerix-B. Það að PreHevbri var ekki lakara samanborið við Engerix-B var byggt á mismuninum á hlutfalli sermisverndar og lágsta gildi tvíhliða 95% öryggisbils, með því að nota fyrirfram skilgreind mörk sem voru -5%.

Margfeldismeðaltalsþéttni and-HB títra hjá PreHevbri hópunum var í samræmi í öllum þremur lotunum og hærri en hjá Engerix-B hópunum á öllum tímupunktum, þ.m.t. við hámark á rannsóknardegi 196 (Lota A: 5.979,5 m a.e./ml; Lota B: 4.855,3 m a.e./ml; Lota C: 5.553,2 m a.e./ml á móti 1.526,3 m a.e./ml). Hlutfall sermisverndar hjá samþætta PreHevbri hópnum var einnig herra á öllum tímupunktum en hjá Engerix-B og sýndi fram á að það sé ekki lakara á degi 196 (99,3 á móti 94,8) eftir nauðsynlega 3 skammta áætlun (tafla 3).

Tafla 3: Hlutfall sermisverndar (SPR) og margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) and-HB títra fyrir PreHevbri og Engerix-B hjá fullorðnum 18-45 ára

Tímamunktur	PreHevbri samþætt			Engerix-B			Munur á SPR (PreHevbri – Engerix-B) Munur (95% CI)
	N	SPR (95% CI)	GMC (m a.e./ml)	N	SPR (95% CI)	GMC (m a.e./ml)	
Dagur 196	1753	99,26% (98,74; 99,60)	5443,07	592	94,76% (92,65; 96,41)	1526,26	4,49 (2,90; 6,63)
Dagur 336	1718	98,66% (98,00; 99,15)	2093,80	580	92,41% (89,95; 94,43)	473,02	6,25 (4,26; 8,74)

N = fjöldi einstaklinga í þýði 2 samkvæmt rannsóknaráætlun (fengu alla 3 skammta í mánuðum 0, 1 og 6); SPR = hlutfall sermisverndar skilgreint sem % einstaklinga með and-HB títra ≥ 10 m a.e./ml í sermi; samþætt PreHevbri samanstendur af PreHevbri lotum A, B og C

Öryggi og ónæmissvörun PreHevbri sem kom fram í lykilorannsóknunum tveimur, Sci-B-Vac 001 og Sci-B-Vac 002, styðja það sem sást í 11 eldri rannsóknum hjá fullorðnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á PreHevbri hjá öllum undirhópum barna til að fyrirbyggja lifrabólgu B veirusýkingu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lifrabólgu B yfirborðsmótefnavaka sem notaðir eru í PreHevbri hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta (þ.m.t. staðbundið þol) og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Kalíumklóríð
Dínatríumfosfatdódekahýdrat
Kalíumdíhýdrogenfosfat
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH))
Saltsýra (til að stilla sýrustig (pH))
Vatn fyrir stungulyf

Fyrir aðsogsefni, sjá kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml dreifa í stakskammta hettuglasi úr gleri, með gúmmítappa og innsiglað með álinnsigli með flettiloki úr lituðu plasti.

Pakkningastærð: 10 hettuglös

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nota skal bóluefnið við smitgátaðar aðstæður.

Hrista skal dreifuna vel fyrir gjöf.

Dreifan er örlítið hvít og ógegnsæ þegar hún hefur verið hrist. Þegar dreifan stendur óhreyfð er hún tær og litlaus með hvítri útfellingu.

Skoða skal dreifuna fyrir gjöf. Ef einhverjar framandi agnir eru sýnilegar og/eða útlit er frábrugðið, skal farga bóluefninu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1641/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{DD. mánuður ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

PreHevbri 10 míkrogrömm stungulyf, dreifa
Bóluefni gegn lifrabólgu B (raðbrigða, aðsogað)
Notkun handa fullorðnum

2. VIRK(T) EFNI

1 ml inniheldur: 10 míkrogrömm af lifrabólgu B yfirborðsmótefnavökum (S, pre-S1, pre-S2).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natriumklóríð, kalíumklóríð, dínatriumfosfatdódekahýdrat, kalíumdihýdrogenfosfat, álhýdroxíðgel, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

10 x 1 ml stakskammta hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hristið vel fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/22/1641/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áletrun á hettuglasi

1. HEITI LYFSINS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

PreHevbri 10 míkrogrömm stungulyf
Bóluefni gegn lifrabólgu B (raðbrigða, aðsogað)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.m.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

PreHevbri stungulyf, dreifa Bóluefni gegn lifrabólgu B (raðbrigða, aðsogað)

▼ Þetta bóluefni er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú færð bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um PreHevbri og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð PreHevbri
3. Hvernig PreHevbri er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PreHevbri
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um PreHevbri og við hverju það er notað

PreHevbri er bóluefni sem kemur í veg fyrir sýkingu af völdum lifrabólguveiru B. Það er ætlað fullorðnum til verndar gegn öllum þekktum tegundum lifrabólguveiru B.

PreHevbri getur einnig veitt vörn gegn lifrabólgu D sem getur einungis komið fyrir hjá einstaklingum sem eru með lifrabólgu B sýkingu.

Hvað er lifrabólga B

- Lifrabólga B er smitsjúkdómur í lifur af völdum veiru. Lifrabólguveiru B sýking getur valdið alvarlegum vandamálum í lifur eins og skorpulifur (örmyndun í lifur) eða krabbameini í lifur.
- Sumir einstaklingar með lifrabólguveiru B sýkingu eru smitberar, sem þýðir að þeir verða e.t.v. ekki veikir en eru áfram með veiruna í líkamanum og geta smitað aðra.
- Sjúkdómurinn smitast með því að lifrabólguveira B fer inn í líkamann við snertingu við líkamsvessa einstaklings sem er sýktur, svo sem í leggöngum, blóði, sæði eða munnvatni. Móðir sem er smitberi veirunnar getur einnig smitað barnið af veirunni í fæðingu.
- Helstu merki sjúkdómsins eru væg flensulík einkenni (s.s. höfuðverkur og hiti, mikil þreyta, dökkt þvag, ljósar hægðir og gulnun í húð og augum [gula]). Hins vegar eru sumir einstaklingar með lifrabólgu B hvorki veikir né laslegir.

Hvernig PreHevbri virkar

Þegar einstaklingi er gefið PreHevbri bólefni hjálpar það náttúrulegu varnarkerfi líkamans (ónæmiskerfinu) að framleiða tiltekna vörn (mótefni) gegn lifrabólguveiru B.

- PreHevbri inniheldur efni (sem kallast aðsogsefni) sem bætir mótefnaframleiðslu líkamans og eykur endingu verndarinnar.
- Þriggja inndælinga áætlun með PreHevbri er nauðsynleg til að veita fulla vernd gegn lifrabólgu B.
- PreHevbri er ekki notað til að meðhöndla einstakling sem þegar er smitaður með lifrabólguveiru B, þ.m.t. þá sem hafa áður smitast og sem eru smitberar veirunnar.

- PreHevbri er ‚3-mótefnavaka‘ bóluefni sem inniheldur lítið magn af þremur mótefnum (pre-S1, pre-S2, S) af yfirborði lifrabólgu B veirunnar. Þetta yfirborð er ekki smitandi og getur ekki sýkt þig.

2. Áður en þú færð PreHevbri

Þú mátt EKKI fá PreHevbri:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka innihaldsefninu eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6). Teikn um ofnæmisviðbrögð geta verið öndunarerfiðleikar, þroti, sundl, hraður hjartsláttur, svitnun og meðvitundarmissir.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið skyndileg, lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við einhverju bóluefni gegn lifrabólgu B.

Þú mátt ekki frá PreHevbri ef eitthvað af þessu hér fyrir ofan á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækni eða lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðing áður en færð lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn mun gæta þess að viðeigandi lækni meðferð sé tiltæk ef þú færð skyndileg og mjög sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð (mjög alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum eins og öndunarerfiðleikar, þroti, sundl, hraður hjartsláttur, svitnun og meðvitundarmissir) eftir að þú hefur fengið bóluefnið. Þessi viðbrögð geta komið fram við inndælingu á hvaða bóluefni sem er, þ.m.t. PreHevbri. **Leita skal tafarlaust lækni aðstoðar** af fram koma einhver þessara einkenna eftir að þú hefur fengið inndælinguna vegna þess að þetta gætu verið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð.
- Einstaklingar geta fallið í yfirlíð eftir eða jafnvel fyrir hvers konar nálarstungu og því skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef það hefur liðið yfir þig við fyrri inndælingu.
- Ef þú ert lasin(n) með háan hita skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita því það gæti þurft að fresta bólusetningunni þar til þér er batnað. Smávægileg sýking eins og kvef ætti ekki að vera vandamál, en læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn mun ákveða hvort þú eigir samt sem áður að fá bólusetningu.
- Ef þú ert með lítinn fjölda blóðflagna eða einhvern blóðstorkusjúkdóm þá getur komið fram blæðing eða mar eftir að þú færð inndælinguna. Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum kvillum.
- Mögulegt er að PreHevbri komi ekki í veg fyrir lifrabólgu B sýkingu ef þú ert nú þegar með ógreinda lifrabólgu B sýkingu þegar bólusetningin fer fram.
- Eins og við á um öll bóluefni, getur verið að PreHevbri veiti ekki öllum vörn sem fá bóluefnið.
- PreHevbri verndar ekki gegn öðrum sýkingum í lifur eins og lifrabólgu A, C og E.
- Ef þú ert í blóðskilun vegna nýrnasjúkdóms eða ef þú ert með veikt ónæmiskerfi getur verið að læknirinn þurfi að taka blóðprufu til að athuga hvort bólusetningin hefur tekist nægilega vel til að vernda þig fyrir lifrabólgu B.

Ef þú hefur einhverjar áhyggjur eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð PreHevbri.

Börn og unglingar

PreHevbri hefur ekki verið fullprófað hjá börnum yngri en 18 ára, það skal ekki nota hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða PreHevbri

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. öll önnur bóluefni.

Auk PreHevbri getur verið að þú fái inndælingu með lifrabólgu B immúnóglóbúlíni. Það veitir tafarlausa skammvinna vernd gegn lifrabólgu B sýkingu. Ef svo er mun lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn gæta þess að inndælingarnar séu gefnar í tvo mismunandi líkamshluta.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið þetta bóluefni.

Ekki er þekkt hvort PreHevbri skilst út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Þú skalt ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn hvort áhætta og ávinningur brjóstgjafar fyrir barnið sé meiri en ávinningur af ónæmisáðgerð og hvort hætta eigi brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að PreHevbri hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu eða ert með höfuðverk eða finnur fyrir sundli eftir bólusetningu máttu ekki aka eða nota vélar þar til það gengur yfir.

PreHevbri inniheldur natríum og kalíum

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bóluefnið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig PreHevbri er gefið

Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur gefur þér PreHevbri með inndælingu. Bóluefninu er yfirleitt dælt í vöðva í upphandlegg.

Þér verða gefnar samtals þrjár inndælingar. Hver inndæling er gefin við sérhverja heimsókn til læknis:

- Fyrsta inndæling: tiltekinn dag í samráði við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn,
- Önnur inndæling: 1 mánuði eftir fyrstu inndælingu,
- Þriðja inndæling: 6 mánuðum eftir fyrstu inndælingu.

Ráðlagður skammtur fyrir hverja inndælingu er 10 míkrogrömm (1 ml af stungulyfi, dreifu).

Ef áætlaður skammtur af PreHevbri gleymist

Ef áætlaður skammtur hefur gleymst, skaltu tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn til að fá annan tíma til að fá skammtinn sem gleymst hefur.

Gættu þess að fá allar þrjár inndælingarnar því að öðrum kosti getur verið að þú fái ekki fulla vernd.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun bóluefnisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll bóluefni getur þetta bóluefni valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- mikil þreytutilfinning,
- verkur eða eymsli á stungustað,
- kláði á stungustað,
- vöðvaverkur,

- höfuðverkur.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- niðurgangur,
- ógleði eða uppköst,
- kviðverkur
- roði, mar eða þroti á íkomustað,
- útbrot,
- sundl,
- liðverkur,
- hiti.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- bólgur eitlar,
- ofsakláði eða kláði í húð,
- andlitsroði eða hitasteypa.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi bóluæfnisins.

5. Hvernig geyma á PreHevbri

Geymið bóluæfnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluæfnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglösín í kæli (2°C til 8°C). Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Má ekki frjósa.

Ekki má skola bóluæfnum niður í frárennislagnir. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

PreHevbri inniheldur

Einn skammtur (1 ml) inniheldur:

- Virk innihaldsefni: 10 mikrógrömm af lifrabólgu B yfirborðsmótefnavaka (S [83%], pre-S1 [11%] og pre-S2 [6%])^{1,2}

¹ Aðsogað á 500 mikrógrömmum af Al³⁺ sem vatnað álhýdroxýð

² Framleit í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra með raðbrigða erfðatækni

- Önnur innihaldsefni eru natriumklóríð, kalíumklóríð, dínatriumfosfatdódekahýdrat, kalíumdíhýdrogenfosfat, natriumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)), saltsýra (til að stilla sýrustig (pH)), vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti PreHevbri og pakkningastærðir

PreHevbri er tær, litlaus dreifa með fingerðri hvítu útfellingu. Þegar hettuglasið er hrist verður dreifan örlítið hvít og ógegnsæ.

PreHevbri er fánlegt í hettuglösum sem innihalda 1 ml. Hvert hettuglas er einnota.

Pakkningar með 10 stakskammta hettuglösum eru fánlegar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um bóluefnið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um bóluefnið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.lyfjastofnun.is/https://>)

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Geymsla

- Geyma skal hettuglösin í kæli (2°C til 8°C). Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Má ekki frjósa.

Undirbúningur

- Nota skal bóluefnið við smitgátaðar aðstæður.
- Dreifan er örlítið hvít og ógegnsæ þegar hún hefur verið hrist. Þegar dreifan stendur óhreyfð er hún tær og litlaus með hvítri útfellingu.
- Skoða skal dreifuna fyrir gjöf. Ef framandi agnir eru sýnilegar og/eða útlit er frábrugðið skal farga bóluefninu.
- Hrista skal hettuglas vel fyrir gjöf.

Lyfjagjöf

- Gefa skal PreHevbri í axlarvöðva.
- Ekki má dæla PreHevbri í þjónvöðva, í húð eða í æð.
- Hvert hettuglas er einnota.
- Ekki má blanda PreHevbri saman við önnur lyf.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.