

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

PreHevbri 10 mikrogram injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot hepatitt B (rekombinant, adsorbert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én dose (1 ml) inneholder:

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

¹ Adsorbert på 500 mikrogram av Al³⁺ som aluminiumhydroksid, hydrert

² Produsert i ovarieceller fra kinesiske (hamster (CHO) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon (injeksjonsvæske)
Klar, fargeløs med små, hvite avsetninger.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

PreHevbri er indisert for aktiv immunisering mot infeksjon som skyldes alle kjente undertyper av hepatitt B-virus hos voksne.

Det kan forventes at hepatitt D også forebygges ved immunisering med PreHevbri, ettersom hepatitt D (på grunn av deltaagenset) ikke forekommer ved fravær av hepatitt B-infeksjon.

Bruk av PreHevbri skal skje i overensstemmelse med de offisielle anbefalingene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Vaksinasjonsplan

Vaksinasjonsplanen består av 3 doser (1 ml hver) som gis i henhold til følgende plan: den første dosen på en valgt dato; den andre dosen 1 måned etter den første dosen; den tredje dosen 6 måneder etter den første dosen.

Boosterdose

Behovet for boosterdose er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre populasjon

Det er ikke behov for dosejusteringer for eldre pasienter over 65 år (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av PreHevbri hos barn har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes begrenset mengde data tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

PreHevbri skal injiseres intramuskulært (IM) i deltamuskelen.
Skal ikke injiseres intravaskulært, subkutant eller intradermalt.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Anamnese med alvorlig overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaksi) etter tidligere dose med en hepatitt B-vaksine.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Som med alle injiserbare vaksiner må egnet medisinsk behandling og overvåkning være tilgjengelig for å håndtere mulige anafylaktiske reaksjoner etter administrering av vaksinen.

Vaksinasjonen bør utsettes for forsøkspersoner som lider av akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. Mindre infeksjoner og/eller lav feber bør ikke føre til utsettelse av vaksinasjon.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, en vaksinasjon, som en psykogen reaksjon på nåleinjeksjon. Tilstanden kan ledsages av flere nevrologiske tegn, som forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske bevegelser i ekstremitetene under restitusjon. Det er viktig å ha prosedyrer på plass for å unngå personskaader.

Hepatitt B har lang inkubasjonstid. PreHevbri vil kanskje ikke kunne forebygge hepatitt B-infeksjon hos personer med ikke-påvist hepatitt B-infeksjon på vaksinasjonstidspunktet.

Som med alle vaksiner er det en mulighet for at ikke alle vaksinerte oppnår en beskyttende immunrespons.

Vaksinene forebygger ikke infeksjon forårsaket av andre agens, som hepatitt A, hepatitt C og hepatitt E eller andre patogener som er kjent for å infisere leveren.

Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner bør vaksinen gis med forsiktighet til forsøkspersoner som mottar antikoagulasjonsbehandling eller personer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser (som hemofili), ettersom det kan forekomme blødninger eller blåmerker etter intramuskulær administrering av disse forsøkspersonene.

Immunsvikt

Personer med svekket immunforsvar kan oppleve redusert immunrespons av PreHevbri. Det finnes begrenset med data fra populasjoner med svekket immunforsvar. Det er viktig å sikre at det opprettholdes et beskyttende antistoffnivå slik det er definert av nasjonale anbefalinger og retningslinjer.

Pasienter med kronisk leversykdom eller hiv-infeksjon, eller som er bærere av hepatitt C, bør ikke

utelukkes fra vaksinasjon mot hepatitt B. Vaksinen bør anbefales, ettersom hepatitt B-infeksjon kan ha et alvorlig forløp hos disse pasientene: PreHevbri-vaksinasjonen bør derfor vurderes av legen for hvert enkelttilfelle.

Hepatitt B-overflateantigen (HBsAg) derivert fra hepatitt B-vaksiner, har blitt forbigående påvist i blodprøver etter vaksinasjon. HBsAg-deteksjon i serum kan være uten diagnostisk verdi de første 28 dagene etter administrering av PreHevbri.

Nedsatt nyrefunksjon

Prehemodialyse- og hemodialysepasienter har risiko for eksponering overfor hepatitt B-virus og høyere risiko for å bli kronisk infisert. Det er viktig å sikre at det oppnås og opprettholdes et beskyttende antistoffnivå slik det er definert av nasjonale anbefalinger og retningslinjer.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per dose, dvs så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Det foreligger ingen data for samtidig administrasjon av PreHevbri med andre vaksiner. Samtidig bruk av PreHevbri og andre vaksiner anbefales ikke.

Dersom samtidig administrasjon av PreHevbri og immunglobulin er nødvendig, bør disse gis med forskjellige sprøyter på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av vaksinen hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Vaksinasjon under graviditet skal kun utføres dersom nytte-/risikoforholdet på individuelt nivå oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om PreHevbri blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av vaksinasjon for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om vaksinasjonen med PreHevbri skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker fra bruk av PreHevbri.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

PreHevbri har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av effektene som er oppgitt i pkt. 4.8 (f.eks. utmattelse, hodepine, svimmelhet), kan midlertidig påvirke muligheten til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen fra klinisk utprøving av PreHevbri er basert på to fase 3-kontrollerte kliniske studier (Sci-B-Vac-001 og Sci-B-Vac-002), der 2920 voksne personer fikk minst én dose PreHevbri.

Lokale og systemiske reaksjoner etter injeksjonen ble overvåket ved hjelp av journalkort i løpet av en periode på 7 dager, der den første dagen var vaksinasjonsdagen.

De vanligste etterspurte lokale reaksjonene som oppsto var smerter på injeksjonsstedet (72,2 %), ømhet (71,2 %) og lokal pruritus/kløe (12,2 %). De vanligste etterspurte systemiske bivirkningene var myalgi (41,7 %), utmattelse (37,5 %) og hodepine (36,3 %).

Frekvensen og alvorlighetsgraden av etterspurte bivirkninger var som regel redusert eller lignende ved etterfølgende vaksinasjoner.

Bivirkningstabell

Informasjonen i tabellen nedenfor er hentet fra data fra de to sentrale studiene og inkluderer både forespurte og spontant rapporterte bivirkninger.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige: ($\geq 1/10$)

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

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

Sjeldne: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$)

Innenfor hver av frekvensgruppene er bivirkningene oppført fra høy til lav alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger etter organklasser og frekvens

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ¹ , kvalme/oppkast ¹	Vanlige
	Magesmerter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Smerter på injeksjonsstedet ¹ , ømhet på injeksjonsstedet ¹ , pruritus på injeksjonsstedet ¹ , utmattelse ¹ ,	Svært vanlige
	Opphovning på injeksjonsstedet ¹ , rødhet på injeksjonsstedet ¹	Vanlige
	Blåmerker på injeksjonsstedet	Vanlige
	Feber ¹	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi ¹	Svært vanlige
	Artralgi	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Urtikaria, pruritus	Mindre vanlige
	Utslett	Vanlige
Karsykdommer	Rødme, hetetokter	Mindre vanlige

¹ Lokale og systemiske bivirkninger innhentet med journalkort. Bivirkninger innhentet med journalkortene, inkluderte lokale bivirkninger (smerter, ømhet, erytem/rødhet, pruritus/kløe og ødem/opphovning) og systemiske bivirkninger (kvalme/oppkast, diaré, hodepine, feber, utmattelse og myalgi) oppgitt på forespørsel.

Tilleggsinformasjon i spesielle populasjoner

Det er begrensede sikkerhetsdata om immunkompromitterte voksne, voksne som tidligere har vært vaksinert for hepatitt B, og voksne med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter som mottar hemodialyse.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om tilfeller med overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hepatitt B-vaksiner, renset antigen, ATC-kode: J07BC01

Virkningsmekanisme

PreHevbri inneholder hele den antigene sammensetningen til hepatitt B-virus-overflateantigenet, inkludert de små (S), middels store (pre-S2) og store (pre-S1) hepatitt B-overflateantigenene i en viruslignende partikkelstruktur, og medfører immunitet mot alle kjente undertyper av hepatitt B-virusinfeksjon ved å stimulere en spesifikk immunrespons, slik det måles ved induksjon av anti-HBs-antistoffer ved et nivå på ≥ 10 mIU/ml.

Klinisk immunogenitet

Immunogenisiteten til PreHevbri ble evaluert sammenlignet med en lisensiert hepatitt B-vaksine (Engerix-B) i to randomiserte, aktivt kontrollerte, dobbeltblindede, kliniske, fase 3-multisenterstudier hos voksne. PreHevbri og Engerix-B ble gitt som et 3-doseregime ved 0, 1 og 6 måneder.

Studien Sci-B-Vac-001 hos voksne ≥ 18 år

Det primære endepunktet for immunogenisitet i studien var serobeskyttelsesraten (SPR), definert som prosentandelen forsøkspersoner med anti-HB-nivåer på ≥ 10 mIU/ml. De to ko-primære analysene, hierarkisk testet, var: (1) ikke-underlegenheten til PreHevbri sammenlignet med Engerix B på dag 196, 4 uker etter mottak av den tredje dosen hos alle voksne ≥ 18 år, og (2) overlegenheten til PreHevbri sammenlignet med Engerix-B hos forsøkspersoner ≥ 45 år på dag 196.

Ikke-underlegenhet ble oppfylt i det nedre grenseområdet for 95 % konfidensintervallet (KI) til forskjellen i SPR (PreHevbri minus Engerix B) var over 5 %. Overlegenhet ble oppfylt i det nedre grenseområdet for 95 % KI til forskjellen i SPR (PreHevbri minus Engerix B) var over 0 %.

Studien oppfylte begge de ko-primære endepunktene. SPR hos forsøkspersoner ≥ 18 år i PreHevbri-gruppen var ikke-underlegen sammenlignet med Engerix B-gruppen på studiedag 196 (91,4 % kontra 76,5 %) og SPR hos forsøkspersoner ≥ 45 år var overlegen sammenlignet med Engerix B-gruppen på studiedag 196 (89,4 % kontra 73,1 %). Høyere SPR og anti-HB-titre (GMC, geometrisk middelkonsentrasjon) ble registrert for PreHevbri sammenlignet med Engerix-B på alle tidspunkt (tabell 2), med de høyeste titerverdiene på dag 196 (1424,52 mIU/ml kontra 235,43 mIU/ml) og vedvarende titerverdier på dag 336 (546,79 mIU/ml kontra 83,48 mIU/ml). Resultatene var

konsekvente på tvers av sentrale undergrupper basert på alder, kjønn, diabetesstatus, BMI, daglig alkoholforbruk og røyking, med alle de nedre grenseområdene for 95 % KI for forskjellen i SPR over den forhåndsangitte marginen for ikke-underlegenhet og overlegenhet (Tabell 2).

Tabell 2: Serobeskyttelsesrate (SPR) og geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) for anti-HB-titre med PreHevbri og Engerix B på dag 196

Studiepopulasjon og undergrupper	PreHevbri			Engerix B			Forskjell i SPR (PreHevbri – Engerix B)
	N	SPR (95 % KI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % KI)	GMC (mIU/ml)	Differanse (95 % KI)
Voksne (over 18 år)	718	91,36 % (89,07, 93,32)	1424,52	723	76,49 % (73,22, 79,53)	235,43	14,88 % (11,18, 18,63)
18–44 år	125	99,20 % (95,62, 99,98)	4550,39	135	91,11 % (84,99, 95,32)	727,67	8,09 % (3,40, 14,22)
45–64 år	325	94,77 % (91,76, 96,92)	1558,30	322	80,12 % (75,34, 84,34)	274,80	14,65 % (9,75, 19,81)
Over 65 år	268	83,58 (78,59, 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59, 70,40)	64,31	18,92 % (11,60, 26,14)
Diabetes (over 18 år)	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 (over 18 år)	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 = antall forsøkspersoner evaluert i per-protokollsett; SPR = serobeskyttelsesrate definert som anti-HB-titre ≥ 10 mIU/ml i serum; GMC = geometrisk middelkonsentrasjon (justert)

Innmelding av forsøkspersoner i Sci-B-Vac-001 til å motta enten PreHevbri eller Engerix B ble stratifisert i tre aldersgrupper: alder 18–44 år (n=125 kontra n=135 forsøkspersoner), alder 45–64 år (n=325 kontra n=322 og alder over 65 år (n=268 kontra n=266). PreHevbri oppnådde høyere serobeskyttelsesrate i alle disse gruppene på dag 196, fire uker etter den tredje dosen (alder 18–44: 99,2 % kontra 91,1 %; alder 45–64: 94,8 % kontra 80,1 %; alder over 65 år: 83,6 % kontra 64,7 %).

Studien Sci-B-Vac-002 med voksne 18–45 år

Det primære endepunktet i studien var å sammenligne 3 lot med PreHevbri og Engerix B for immunrespons som ble vurdert ved målinger av GMC av anti-HB. Data fra de tre lotene ble slått sammen for å demonstrere at SPR på studiedag 196, 4 uker etter fullføring av 3-doseregimet med PreHevbri, var ikke-underlegen Engerix-B. Ikke-underlegenheten til PreHevbri sammenlignet med Engerix B var basert på forskjellen i SPR og den nedre grenseverdien for den 2-sidige 95 % KI, ved hjelp av den forhåndsangitte marginen på -5 %.

GMC av anti-HB-titre i PreHevbri-gruppene var konsekvent på tvers av alle de tre lotene, og høyere enn Engerix B på alle tidspunkter, inkluder ved toppunktet på studiedag 196 (lot A: 5979,5 mIU/ml; lot B: 4855,3 mIU/ml; lot C: 5553,2 mIU/ml kontra 1526,3 mIU/ml). SPR i den oppsamlede PreHevbri-gruppen var også høyere på alle tidspunkter enn Engerix B og demonstrerte ikke-underlegenhet på dag 196 (99,3 kontra 94,8) etter det påkrevde 3-doseregimet (tabell 3).

Tabell 3: Serobeskyttelsesrate (SPR) og geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) for anti-HB-titre med PreHevbri og Engerix B hos voksne mellom 18–45 år

Tidspunkt	PreHevbri sammenslått			Engerix B			Forskjell i SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95 % KI)	GMC (mIU/ml)	N	SPR (95 % KI)	GMC (mIU/ml)	Differanse (95 % KI)
Dag 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)
Dag 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 = antall forsøkspersoner i per-protokollsett 2 (fikk alle 3 doser i måned 0, 1 og 6); SPR = serobeskyttelsesrate definert som % av forsøkspersoner med anti-HB-titre ≥ 10 mIU/ml i serum; oppsamlet PreHevbri inkluderer PreHevbri-lot A, B og C

Sikkerhet og immunogenisitet til PreHevbri observert i de to sentrale studiene, Sci-B-Vac 001 og Sci-B-Vac 002, støtter observasjonene i de 11 tidligere studiene av voksne.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med PreHevbri i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av hepatitt B-virusinfeksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til hepatitt B-overflateantigen brukt i PreHevbri, er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved enkeltdosering og gjentatt dosering (inkludert lokal toleranse) reproduktiv toksisitet og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpetoffer

Natriumklorid
Kaliumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Kaliumdihydrogenfosfat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml suspensjon i et hetteglass med enkeltdose, utstyrt med gummipropp og lukket med aluminiumsforsegling med en farget flippchette i plast.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vaksinen skal brukes under aseptiske forhold.

Suspensjonen skal ristes godt før administrering.

Suspensjonen er lett hvit opak når den er blandet. Etter utfelling er oppløsningen klar og fargeløs med hvite avsetninger.

Suspensjonen skal undersøkes visuelt før administrering. Dersom det observeres fremmedlegemer og/eller variasjoner i utseendet, skal vaksinen destrueres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1641/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

{DD måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytre eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

PreHevbri 10 mikrogram injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot hepatitt B (rekombinant, adsorbert)
Til bruk hos voksne

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 10 mikrogram hepatitt B-overflateantigen (S, pre-S1, pre-S2).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, kaliumklorid, dinatriumfosfatdodekahydrat, kaliumdihydrogenfosfat, aluminiumshydroksidgel, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.
10 x 1 ml hetteglass med enkeltdose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1641/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett på hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

PreHevbri 10 mikrogram injeksjonsvæske
Hepatitt B-vaksine (rekombinant, adsorbert)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.m.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

PreHevbri injeksjonsvæske, suspensjon Vaksine mot hepatitt B (rekombinant, adsorbent)

▼ Denne vaksinen er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva PreHevbri er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får PreHevbri
3. Hvordan PreHevbri gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer PreHevbri
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva PreHevbri er og hva det brukes mot

PreHevbri er en vaksine som forebygger infeksjon fra hepatitt B-virus. Det gis til voksne for å beskytte mot alle kjente former for hepatitt B-virus.

PreHevbri kan også beskytte mot hepatitt D som kun forekommer hos personer med hepatitt B-infeksjon.

Hva er hepatitt B

- Hepatitt B er en smittsom leversykdom som skyldes et virus. Hepatitt B-virusinfeksjon kan gi alvorlige leverproblemer, som skrumplever (arrdannelse på leveren) eller kreft i leveren.
- Noen av de som får hepatitt B-virus, blir bærere. Det betyr at de kanskje ikke føler seg syke, men de har likevel viruset i kroppen og kan smitte andre.
- Sykdommen smitter når hepatitt-B-viruset kommer inn i kroppen gjennom kontakt med kroppsvæskene til en infisert person, som for eksempel i skjeden, blod, sæd eller spytt. Mødre som bærer viruset, kan overføre det til barnet under fødselen.
- De viktigste tegnene på sykdommen inkluderer milde influensasymptomer (som hodepine og feber, tretthet, mørk urin, blek avføring og gulskjær i hud og øyne (gulsott)). Det er imidlertid ikke alle med hepatitt B som vil se syke ut eller føle seg syke.

Slik virker PreHevbri

Når du får PreHevbri-vaksinen, hjelper den kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystem) med å produsere spesifikk beskyttelse (antistoffer) mot hepatitt B-viruset.

- PreHevbri inneholder et stoff (kalt «adjuvans») som styrker kroppens produksjon av antistoffer, og bidrar til at beskyttelsen varer lengre.
- Det trengs tre injeksjoner med PreHevbri for å gi full beskyttelse mot hepatitt B.
- PreHevbri brukes ikke til å behandle personer som allerede er infisert med hepatitt B-virus, og det inkluderer personer som tidligere har vært smittet og som nå er bærer av viruset.

- PreHevbri er en «3-antigen»-vaksine som inneholder små mengder av de tre antigenene (pre-S1, pre-S2, S) fra «ytterlaget» av hepatitt B-viruset. Dette «ytterlaget» er ikke smittsomt og kan ikke gjøre deg syk.

2. Hva du må vite før du får PreHevbri

Ta IKKE PreHevbri:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6). Tegn på overfølsomhetsreaksjon kan inkludere pustevansker, opphovning, ørhet, økt hjerterytme, svetting og tap av bevissthet.
- hvis du tidligere har opplevd plutselige, livstruende overfølsomhetsreaksjoner overfor vaksiner mot hepatitt B.

Du skal ikke ta PreHevbri hvis noe av det ovenstående gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar PreHevbri hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Legen, apoteket eller sykepleieren vil sørge for at nødvendig medisinsk behandling er lett tilgjengelig dersom du skulle utvikle en plutselig og sjelden anafylaktisk reaksjon (en svært alvorlig overfølsomhetsreaksjon med symptomer som pustevansker, opphovning, ørhet, økt hjerterytme, svetting og tap av bevissthet) etter at du har fått vaksinen. Denne reaksjonen kan oppstå når det settes en hvilken som helst vaksine, inkludert PreHevbri. Kontakt lege **umiddelbart** dersom du utvikler noen av disse symptomene etter at du får injeksjonen, siden dette kan være en livstruende allergisk reaksjon.
- Besvimelse kan forekomme etter, eller før, alle nåleinjeksjoner. Fortell derfor legen, apoteket eller sykepleieren om det dersom du tidligere har besvimt under injeksjoner.
- Hvis du er syk med høy feber, må du fortelle legen, apoteket eller sykepleieren om det. Det kan være de vil utsette vaksineringsen til du føler deg bedre. Lette infeksjoner, som for eksempel en forkjølelse, bør ikke være noe problem, men legen, apoteket eller sykepleieren vil avgjøre om du fremdeles kan vaksineres.
- Hvis du har lave blodplateverdier eller andre koagulasjonssykdommer, kan det forekomme blødninger eller blåmerker etter injeksjonen. Fortell legen, apoteket eller sykepleieren dersom du har noen av disse tilstandene.
- PreHevbri vil kanskje ikke kunne forebygge hepatitt B-infeksjon hvis du allerede har en ikke-påvist hepatitt B-infeksjon på vaksinasjonstidspunktet.
- Som med alle vaksiner, kan det være PreHevbri ikke gir beskyttelse til alle som vaksineres.
- PreHevbri beskytter ikke mot andre leverinfeksjoner, som hepatitt A, C og E.
- Hvis du får dialyse for nyreproblemer, eller dersom du har svekket immunsystem, må legen ta blodprøve av deg for å se om vaksinasjonen har hatt god nok effekt til å beskytte deg mot hepatitt B.

Hvis det er noe du lurer på, eller dersom du er usikker på noe av det som står over, kan du snakke med legen, apoteket eller sykepleieren før du får PreHevbri.

Barn og ungdom

PreHevbri har ikke blitt fullstendig testet hos barn under 18 år, og skal ikke brukes i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og PreHevbri

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du tar, nylig har tatt eller planlegger å ta, andre legemidler, inkludert andre vaksiner.

I tillegg til PreHevbri kan det være du får en injeksjon med hepatitt B-immunoglobuliner. Den vil gi deg umiddelbar korttidsbeskyttelse mot hepatitt B-infeksjon. Hvis du får den, vil legen, apoteket eller sykepleieren passe på at de to injeksjonene settes på forskjellige steder på kroppen.

Graviditet og amming

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om PreHevbri blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Snakk med legen eller sykepleieren om risikoen og nytten fra ammingen av barnet ditt oppveier fordelene med vaksinen, og hvorvidt du bør slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

PreHevbri har sannsynligvis ingen effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du føler deg trøtt eller svimmel eller har hodepine etter vaksinen, bør du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre igjen.

PreHevbri inneholder natrium og kalium

Denne vaksinen inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

Denne vaksinen inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «kaliumfritt».

3. Hvordan du får PreHevbri

PreHevbri gis som en injeksjon av legen, apoteket eller sykepleieren. Vaksinen injiseres vanligvis i en muskel i overarmen.

Du får totalt tre injeksjoner. Hver av injeksjonene gis på separate konsultasjoner:

- den første injeksjonen: på en dato du avtaler med legen, apoteket eller sykepleieren
- den andre injeksjonen: 1 måned etter den første injeksjonen
- den tredje injeksjonen: 6 måneder etter den første injeksjonen

Den anbefalte dosen for hver injeksjon er 10 mikrogram (1 ml injeksjonsvæske, suspensjon).

Dersom du har glemt en planlagt dose med PreHevbri

Dersom du går glipp av en planlagt dose, snakker du med legen, apoteket eller sykepleieren for å avtale en ny konsultasjon for å få den utelatte dosen.

Det er viktig at du får alle de tre injeksjonene for at du skal oppnå full beskyttelse.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av denne vaksinen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- ekstrem tretthet
- smerter eller ømhet på injeksjonsstedet
- kløe på injeksjonsstedet
- muskelsmerter
- hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme eller oppkast

- magesmerter
- rødhet, blåmerker eller opphovning på injeksjonsstedet
- utslett
- svimmelhet
- leddsmerter
- feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- hovne lymfeknuter
- elveblest eller kløende hud
- rødme eller hetetokter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av denne vaksinen.

5. Hvordan du oppbevarer PreHevbri

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar hetteglassene i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Vaksiner skal ikke kastes i avløpsvann. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av PreHevbri

Én dose (1 ml) inneholder:

- Virkestoffer: 10 mikrogram hepatitt B-overflateantigener (S [83 %], pre-S1 [11 %] og pre-S2 [6 %])^{1,2}

¹ Adsorbent på 500 mikrogram av Al³⁺ som aluminiumhydroksid, hydrert

² Produsert i ovarieceller fra kinesiske hamster (CHO) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, kaliumklorid, dinatriumfosfatdodekahydrat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan PreHevbri ser ut og innholdet i pakningen

PreHevbri er en klar, fargeløs suspensjon med fine, hvite avsetninger. Når hetteglasset ristes, dannes en lett hvit opak suspensjon.

PreHevbri leveres i hetteglass på 1 ml. Hvert hetteglass er kun for engangsbruk.

Pakninger med 10 hetteglass med enkeltdoser er tilgjengelige.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om denne vaksinen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om denne vaksinen er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til {medlemslands legemiddelmyndighet (lenke)}.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Oppbevaring

- Oppbevar hetteglassene i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Tilberedning

- Vaksinen skal brukes under aseptiske forhold.
- Suspensjonen er hvit opak når den er blandet. Etter utfelling er oppløsningen klar og fargeløs med hvite avsetninger.
- Suspensjonen skal undersøkes visuelt før administrering. Dersom det observeres fremmedlegemer og/eller variasjoner i det fysiske aspektet, skal vaksinen destrueres.
- Hetteglasset skal ristes godt før administrering.

Administrering

- PreHevbri skal injiseres intramuskulært i deltamuskelen.
- PreHevbri skal ikke injiseres i glutealmuskelen, eller intradermalt eller intravaskulært.
- Hvert hetteglass er kun for engangsbruk.
- PreHevbri skal ikke blandes med andre legemidler.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.