

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

PreHevbri 10 mikrogramov suspenzija za injiciranje  
cepivo proti hepatitisu B (rekombinantno, adsorbirano)

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (1 ml) vsebuje:

površinske antigene virusa hepatitisa B (S [83 %], pre-S1 [11 %] in pre-S2 [6 %])<sup>1,2</sup>  
10 mikrogramov

<sup>1</sup> Adsorbirano na 500 mikrogramov Al<sup>3+</sup> v obliki aluminijevega hidroksida, hidriranega.

<sup>2</sup> Pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje (injekcija)  
Bistra, brezbarvna, s fino belo usedlino.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo PreHevbri je indicirano za aktivno imunizacijo odraslih proti okužbi, ki jo povzročajo vsi znani podtipi virusa hepatitisa B.

Pričakovati je, da se z imunizacijo s cepivom PreHevbri prepreči tudi hepatitis D, saj se hepatitis D (ki ga povzroča agens delta) ne pojavi, če ni prisotna tudi okužba z virusom hepatitisa B.

Uporaba cepiva PreHevbri mora biti v skladu z uradnimi priporočili.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Shema cepljenja:*

Shema cepljenja je sestavljena iz treh odmerkov (po 1 ml vsak), danih po naslednji shemi: prvi odmerek na izbrani datum; drugi odmerek en mesec po prvem odmerku; tretji odmerek šest mesecev po prvem odmerku.

##### *Poživitveni odmerek*

Potreba po poživitvenem odmerku ni bila ugotovljena. Podatki niso na voljo.

##### *Starejša populacija*

Pri starejših osebah, starih 65 let in več, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.1).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost cepiva PreHevbri pri otrocih še nista bili dokazani. Na voljo je malo podatkov.

### Način uporabe

Cepivo PreHevbri je treba injicirati intramuskularno (i.m.) v deltoidni predel.

Ne injicirajte intravaskularno, subkutano ali intradermalno.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda alergijska reakcija v anamnezi, kot je anafilaksija, po prejšnjem odmerku katerega koli cepiva proti hepatitisu B.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Kot pri vseh cepivih, ki se injicirajo, morata biti na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor za obvladovanje možnih anafilaktičnih reakcij po dajanju cepiva.

Cepljenje je treba prestaviti pri osebah z akutno hudo febrilno boleznijo ali akutno okužbo. Zaradi blage okužbe in/ali rahlo zvišane telesne temperature cepljenja ni treba odložiti.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica) kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremlja več nevroloških znakov, kot so prehodna motnja vida, parestezija in tonično-klonično premikanje okončin med okrevanjem. Pomembno je, da so vzpostavljeni postopki za preprečitev poškodb.

Hepatitis B ima dolgo inkubacijsko dobo. Pri osebah, ki imajo v času dajanja cepiva nezaznavno okužbo z virusom hepatitisa B, cepivo PreHevbrio morda ne prepreči okužbe s hepatitisom B.

Kot velja za vsa cepiva, pri vseh cepljenih osebah morda ne pride do imunskega odziva.

Cepivo ne prepreči okužbe z drugimi povzročitelji, kot so virusi hepatitisa A, hepatitisa C in hepatitisa E, ali drugimi patogeni, ki lahko prizadenejo jetra.

### Trombocitopenija in motnje koagulacije

Kot pri drugih intramuskularnih injekcijah je treba tudi cepivo uporabljati previdno pri osebah, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, osebah s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi (npr. hemofilijo), saj se pri teh osebah po intramuskularnem dajanju lahko pojavijo krvavitve ali modrice.

### Imunska pomanjkljivost

Imunsko oslABLjene osebe imajo lahko zmanjšan imunski odziv na cepivo PreHevbri. Podatki pri imunsko ogroženi populaciji so omejeni. Treba je zagotoviti ohranjanje ravni zaščitnih protiteles, kot opredeljujejo nacionalna priporočila in smernice.

Bolniki s kronično boleznijo jeter, okužbo z virusom HIV ali prenašalci virusa hepatitisa C ne smejo biti izključeni iz cepljenja proti hepatitisu B. Cepljenje se jim lahko svetuje, saj je okužba z virusom hepatitisa B pri teh bolnikih lahko huda: zdravnik mora o cepljenju s cepivom PreHevbri presoditi za vsak primer posebej.

V vzorcih krvi po cepljenju so prehodno zaznali površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg), pridobljen iz cepiv proti hepatitisu B. V 28 dneh po dajanju cepiva PreHevbri ugotavljanje vrednosti HBsAg v serumu morda ne bo imelo diagnostične vrednosti.

#### Okvara ledvic

Pri predializnih in hemodializnih bolnikih obstaja tveganje za izpostavljenost virusu hepatitisa B, obstaja pa tudi večje tveganje za kronično okužbo. Treba je zagotoviti, da se doseže in vzdržuje zaščitna raven protiteles, kot je to določeno v nacionalnih priporočilih in smernicah.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

##### *Kalij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Podatkov o sočasni uporabi cepiva PreHevbri in drugih cepiv ni. Sočasna uporaba cepiva PreHevbri in drugih cepiv ni priporočljiva.

Če je potrebna sočasna uporaba cepiva PreHevbri in imunoglobulina, ju je treba dati z ločenima brizgama na ločenih mestih injiciranja.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi cepiva pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Cepljenje se sme med nosečnostjo izvesti le, če razmerje med koristmi in tveganji za posameznico odtehta morebitna tveganja za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se cepivo PreHevbri izloča v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in necepljenjem s cepivom PreHevbri, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti cepljenja za mater.

##### Plodnost

Podatkov o plodnosti pri ljudeh pri uporabi cepiva PreHevbri ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo PreHevbri nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 (npr. utrujenost, glavobol, omotica), začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil cepiva PreHevbri v kliničnem preskušanju temelji na dveh kontroliranih kliničnih preskušanjih 3. faze (Sci-B-Vac-001 in Sci-B-Vac-002), v katerih je 2920 odraslih prejelo vsaj en odmerek cepiva PreHevbri.

Lokalne in sistemske reakcije po injiciranju so spremljali s pomočjo dnevniških kartic v sedemdnevnem obdobju, ki se je začelo na dan vsakega cepljenja (poročani neželeni dogodki). Najpogostejše poročane lokalne reakcije na mestu injiciranja so bile bolečina na mestu injiciranja (72,2 %), občutljivost (71,2 %) in lokalni pruritus/srbenje (12,2 %). Najpogostejši poročani sistemski neželeni učinki so bili mialgija (41,7 %), utrujenost (37,5 %) in glavobol (36,3 %).

Pogostnost in resnost poročenih neželenih učinkov sta se s sledečimi cepljenji na splošno zmanjšali ali ostali podobni.

##### Preglednica z neželenimi učinki

Informacije v spodnji preglednici so povzete iz podatkov iz dveh ključnih študij ter vključujejo spodbujene in spontano sporočene neželene učinke.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

Zelo pogosti: ( $\geq 1/10$ )

Pogosti: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni: ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ )

Redki: ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ )

Zelo redki: ( $< 1/10\,000$ )

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

##### **Preglednica 1: Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti**

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	občasni
Bolezni prebavil	driska <sup>1</sup> , navzea/bruhanje <sup>1</sup>	pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja <sup>1</sup> , občutljivost na mestu injiciranja <sup>1</sup> , pruritus na mestu injiciranja <sup>1</sup> , utrujenost <sup>1</sup> ,	zelo pogosti
	oteklina na mestu injiciranja <sup>1</sup> , pordelost na mestu injiciranja <sup>1</sup>	pogosti
	podplutba na mestu injiciranja	pogosti
	zvišana telesna temperatura <sup>1</sup>	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol <sup>1</sup>	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija <sup>1</sup>	zelo pogosti
	artralgija	pogosti
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, pruritus	občasni
	izpuščaj	pogosti
Žilne bolezni	pordevanje, vročinski oblivi	občasni

<sup>1</sup> Lokalni in sistemski neželeni učinki, zbrani s pomočjo dnevniških kartic. Neželeni učinki, zbrani na dnevniških karticah, so vključevali lokalne (bolečina, občutljivost, eritem/rdečina, srbenje/srbenje in edem/oteklina) in

sistemske (slabost/bruhanje, driska, glavobol, zvišana telesna temperatura, utrujenost in mialgija) spodbujene neželene dogodke.

#### Dodatne informacije pri posebnih populacijah

Podatki o varnosti pri odraslih z oslabljenim imunskim sistemom, predhodno cepljenih proti hepatitisu B in s kronično ledvično odpovedjo, vključno z bolniki na hemodializi, so omejeni.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva proti hepatitisu B, prečiščeni antigen ATC oznaka J07BC01

#### Mehanizem delovanja

Cepivo PreHevbri vsebuje celotno antigensko sestavo površinskega antigena virusa hepatitisa B, vključno z majhnimi (S), srednjimi (pre-S2) in velikimi (pre-S1) površinskimi antigeni virusa hepatitisa B v virusu podobni zgradbi delcev, in omogoča imunost proti vsem znanim podtipom okužbe z virusom hepatitisa B s spodbujanjem specifičnega imunskega odziva, ki se meri z indukcijo protiteles proti HB na ravni  $\geq 10$  mi.e./ml.

#### Klinična imunogenost

Imunogenost cepiva PreHevbri so ovrednotili v primerjavi z odobrenim cepivom proti hepatitisu B (Engerix-B) v dveh randomiziranih, aktivno nadzorovanih, dvojno slepih, multicentričnih kliničnih preskušanjih 3. faze pri odraslih. Cepivi PreHevbri in Engerix-B so dajali v obliki treh odmerkov na 0., 1. in 6. mesec.

#### Študija Sci-B-Vac-001 pri odraslih, starih $\geq 18$ let

Primarni cilj imunogenosti v študiji je bila stopnja serozaščite (seroprotection rate – SPR), opredeljena kot odstotek oseb, pri katerih je bila raven anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml. Dve soprimarni analizi, ki sta bili preizkušeni hierarhično, sta bili: (1) analiza neinferiornosti cepiva PreHevbri v primerjavi z cepivom Engerix-B na 196. dan, štiri tedne po prejemu tretjega odmerka pri vseh odraslih, starih  $\geq 18$  let, in (2) analiza superiornosti cepiva PreHevbri v primerjavi z cepivom Engerix-B pri preiskovancih, starih  $\geq 45$  let, na 196. dan.

Neinferiornost je bila dosežena, če je bila spodnja meja 95-% intervala zaupanja (IZ) razlike v stopnji serozaščite (PreHevbri minus Engerix-B) večja od  $-5$  %. Superiornost je bila dosežena, če je bila spodnja meja 95-odstotnega IZ razlike v stopnji serozaščite (PreHevbri minus Engerix-B) večja od 0 %.

Študija je dosegla oba soprimarna cilja. Stopnja serozaščite pri preiskovancih, starih  $\geq 18$  let, v skupini s cepivom PreHevbri ni bila nižja od skupine s cepivom Engerix-B na 196. dan študije (91,4 % v primerjavi s 76,5 %), pri preiskovancih, starih  $\geq 45$  let, pa je bila višja od skupine s cepivom Engerix-B na 196. dan študije (89,4 % v primerjavi s 73,1 %). Pri cepivu PreHevbri so v vseh časovnih točkah (preglednica 2) opazili višje titre SPR in anti-HBs (geometrična srednja koncentracija), v primerjavi z cepivom Engerix-B, in sicer največje titre na 196. dan (1424,52 mi.e./ml v primerjavi z 235,43 mi.e./ml) in trajne titre na 336. dan (546,79 mi.e./ml v primerjavi s 83,48 mi.e./ml). Rezultati

so bili skladni v vseh ključnih podskupinah glede na starost, spol, status sladkorne bolezni, ITM, dnevno uživanje alkohola in status kajenja, vse spodnje meje 95-% IZ razlike v stopnji serozaščite pa so bile nad predhodno določeno mejo neinferiornosti in superiornosti (preglednica 2).

**Preglednica 2: Stopnja serozaščite (SPR) in geometrijska srednja koncentracija (GMC) titrov anti-HBs cepiva PreHevbri in cepiva Engerix-B na 196. dan**

Študijska populacija in podskupine	PreHevbri			Engerix-B			Razlika v SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95-% IZ)	GMC (mi.e./ml)	N	SPR (95-% IZ)	GMC (mi.e./ml)	Razlika (95-odstotni IZ)
Odrasli (stari 18 let ali več)	718	91,36 % (89,07; 93,32)	1424,52	723	76,49 % (73,22; 79,53)	235,43	14,88 % (11,18; 18,63)
Starost 18–44 let	125	99,20 % (95,62; 99,98)	4550,39	135	91,11 % (84,99; 95,32)	727,67	8,09 % (3,40; 14,22)
Starost od 45–64 let	325	94,77 % (91,76; 96,92)	1558,30	322	80,12 % (75,34; 84,34)	274,80	14,65 % (9,75; 19,81)
Starost 65 let ali več	268	83,58 % (78,59; 87,81)	414,24	266	64,66 % (58,59; 70,40)	64,31	18,92 % (11,60; 26,14)
Sladkorna bolezen (starost 18 let ali več)	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 <sup>2</sup> (starost 18 let ali več)	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 = število preiskovancev, ocenjeno v nizu po protokolu; SPR = stopnja serozaščite, opredeljena kot titri anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml v serumu; GMC = geometrijska srednja koncentracija (geometric mean concentration) (prilagojena)

Vključitev oseb v Sci-B-Vac-001, na prejemanje ali cepiva PreHevbri ali cepiva Engerix-B, je bila stratificirana po treh starostnih skupinah: starost 18–44 let (n = 125 v primerjavi z n = 135), starost 45–64 let (n = 325 v primerjavi z n = 322) in starost 65 let (n = 268 v primerjavi z n = 266). Cepivo PreHevbri je doseglo višje stopnje serozaščite v vsaki od teh skupin na 196. dan, štiri tedne po tretjem odmerku (starost 18–44 let): 99,2 % v primerjavi z 91,1 %; starost 45–64 let: 94,8 % v primerjavi z 80,1 %; starost 65 let ali več: 83,6 % v primerjavi s 64,7 %).

#### Študija Sci-B-Vac-002 pri odraslih, starih od 18 do 45 let

Primarni cilj študije je bila primerjava 3 serij cepiv PreHevbri in Engerix-B glede imunskega odziva, ki so ga ocenjevali z merjenjem GMC protiteles proti hepatitisu B. Podatki iz treh serij so bili združeni, da bi dokazali, da SPR na 196. dan študije, 4 tedne po zaključku režima treh odmerkov cepiva PreHevbri, ni bila nižja kot pri cepivu Engerix-B. Neinferiornost cepiva PreHevbri v primerjavi s cepivom Engerix-B je temeljila na razliki v SPR in spodnji meji 2-stranskega 95-odstotnega IZ, z uporabo predhodno določene meje – 5 %.

Vrednosti GMC titrov protiteles proti HB v skupini s cepivom PreHevbri so bile skladne pri vseh treh serijah in višje kot pri skupini s cepivom Engerix-B v vseh časovnih točkah, vključno z najvišjimi vrednostmi na 196. dan študije (serija A): 5979,5 mi.e./ml; serija B: 4855,3 mi.e./ml; serija C: 5553,2 mi.e./ml; v primerjavi s 1526,3 mi.e./ml). Tudi SPR v združeni skupini s cepivom PreHevbri je bil v vsaki časovni točki višji kot pri cepivu Engerix-B in je po potrebnem ciklu treh odmerkov pokazal neinferiornost na 196. dan (99,3 v primerjavi s 94,8) (preglednica 3).

**Preglednica 3: Stopnja serozaščite (SPR) in geometrijska srednja koncentracija (GMC) titrov anti-HBs cepiva PreHevbri in cepiva Engerix-B pri odraslih, starih 18–45 let**

Časovna točka	Združena skupina pri cepivu PreHevbri			cepivo Engerix-B			Razlika v SPR (PreHevbri – Engerix-B)
	N	SPR (95-odstotni IZ)	GMC (mi.e./ml)	N	SPR (95-odstotni IZ)	GMC (mi.e./ml)	Razlika (95-odstotni IZ)
196. dan	1 753	99,26 % (98,74; 99,60)	5 443,07	592	94,76 % (92,65; 96,41)	1 526,26	4,49 % (2,90; 6,63)
336. dan	1 718	98,66 % (98,00; 99,15)	2 093,80	580	92,41 % (89,95; 94,43)	473,02	6,25 % (4,26; 8,74)

N = število oseb v nizu 2 po protokolu (prejele so vse tri odmerke na 0., 1. in 6. mesec); SPR = stopnja serozaščite, opredeljena kot % oseb s titri anti-HBs  $\geq 10$  mi.e./ml v serumu; združena skupina pri cepivu PreHevbri vključuje serije A, B in C cepiva PreHevbri



Varnost in imunogenost cepiva PreHevbri, ki so ju opazili v dveh ključnih študijah, Sci-B-Vac 001 in Sci-B-Vac 002, podpirata tisto, ki so jo opazili v predhodnih 11 študijah z odraslimi osebami.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s cepivom PreHevbri za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje okužbe z virusom hepatitisa B.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti površinskega antigena virusa hepatitisa B, ki se uporablja v cepivu PreHevbri, niso bile ocenjene.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku in ponavljajočih odmerkih (vključno z lokalnim prenašanjem) ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
kalijev klorid  
dinatrijev fosfat dodekahidrat  
kalijev dihidrogenfosfat  
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)  
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)  
voda za injekcije

Glede adsorbenta glejte poglavje 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 ml suspenzija v stekleni viali z enkratnim odmerkom, ki ima gumijasti zamašek in je zatesnjena z aluminijastim tesnilom s plastično barvno snemno zaporko.

Velikost pakiranja: 10 vial

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Cepivo je treba uporabljati v aseptičnih pogojih.

Pred uporabo je treba suspenzijo dobro pretresti.

Ko jo pretresemo, postane rahlo bela in neprosojna. Po usedanju je raztopina bistra in brezbarvna z belo usedlino.

Suspenzijo je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Če opazite kakršnekoli tuje delce in/ali spremembo videza, cepivo zavrzite.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1641/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{DD. mesec LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami serijo uradno sprostijo državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

### 1. IME ZDRAVILA

PreHevabri 10 mikrogramov suspenzija za injiciranje  
cepivo proti hepatitisu B (rekombinantno, adsorbirano)  
za uporabo pri odraslih

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, gel z aluminijevim hidroksidom, voda za injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje  
10 x 1 ml enodmernih vial

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Pred uporabo dobro pretresite.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

VBI Vaccines B.V.

Delfandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1641/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**Nalepka na viali**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

PreHevbri 10 mikrogramov injekcija  
cepivo proti hepatitisu B (rekombinantno, adsorbirano)

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.m.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml:

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### PreHevbri suspenzija za injiciranje cepivo proti hepatitisu B (rekombinantno, adsorbirano)

▼ Za to cepivo se izvaja dodatno spremljanje. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom prejemanja cepiva natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je cepivo PreHevbri in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo PreHevbri
3. Kako se daje cepivo PreHevbri
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva PreHevbri
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je cepivo PreHevbri in za kaj ga uporabljamo**

PreHevbri je cepivo, ki preprečuje okužbo, ki jo povzroča virus hepatitisa B. Uporablja se pri odraslih za zaščito pred vsemi znanimi vrstami virusa hepatitisa B.

Cepivo PreHevbri morda ščiti tudi pred hepatitisom D, ki se lahko pojavi samo pri ljudeh, okuženih s hepatitisom B.

#### **Kaj je hepatitis B?**

- Hepatitis B je nalezljiva bolezen jeter, ki jo povzroča virus. Okužba z virusom hepatitisa B lahko povzroči resne težave z jetri, kot sta ciroza (brazgotinjenje jeter) ali rak jeter.
- Nekateri ljudje, okuženi z virusom hepatitisa B, postanejo prenašalci, kar pomeni, da morda ne zbolijo, vendar virus ostaja v njihovem telesu in še vedno lahko okužijo druge.
- Bolezen se širi tako, da virus hepatitisa B vstopi v telo prek stika s telesnimi tekočinami okužene osebe, kot so sluznica v nožnici, kri, sperma ali slina. Mati, ki je prenašalka virusa, lahko virus prenese na otroka ob porodu.
- Glavni znaki boleznijo so blagi znaki gripe (kot so glavobol in zvišana telesna temperatura, občutek močne utrujenosti, temen urin, blede blato, porumenelost kože in oči (zlatenica)). Vendar pa nekateri ljudje s hepatitisom B niso videti bolni oziroma se ne počutijo bolne.

#### **Kako deluje cepivo PreHevbri**

Ko oseba prejme cepivo PreHevbri, to pomaga naravnemu obrambnemu sistemu telesa (imunskemu sistemu), da začne tvoriti posebno zaščito (protitelesa) proti virusu hepatitisa B.

- Cepivo PreHevbri vsebuje snov (imenovano „adsorbent“), ki izboljša nastajanje protiteles v telesu in podaljša trajanje zaščite.
- Za zagotovitev popolne zaščite pred hepatitisom B je potreben sklop treh injekcij cepiva PreHevbri.

- Cepivo PreHevbri se ne uporablja za zdravljenje oseb, ki so že okužene z virusom hepatitisa B, vključno s tistimi, ki so bile predhodno okužene in ki zdaj prenašajo virus.
- Cepivo PreHevbri je „3-antigensko“ cepivo, ki vsebuje majhne količine treh antigenov (pre-S1, pre-S2, S) iz „zunanje ovojnice“ virusa hepatitisa B. Ta „zunanja ovojnica“ ni kužna in ne more povzročiti bolezni.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo PreHevbri

### Cepiva PreHevbri NE smete prejeti:

- če ste alergični na učinkovino ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo oteženo dihanje, otekanje, omotico, hiter srčni utrip, znojenje in izgubo zavesti;
- če ste kdaj imeli nenadno, življenjsko nevarno alergijsko reakcijo na katero koli cepivo proti hepatitisu B.

Cepiva PreHevbri ne smete prejeti, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete cepivo PreHevbri.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo zagotovili, da bo takoj na voljo ustrezno zdravljenje, če bi se po prejemu cepiva pojavila nenadna in redka anafilaktična reakcija (zelo huda alergijska reakcija s simptomi, kot so oteženo dihanje, otekanje, omotica, hiter srčni utrip, znojenje in izguba zavesti). Do te reakcije lahko pride ob injiciranju katerega koli cepiva, tudi cepiva PreHevbri. **Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če se pri vas po injiciranju cepiva pojavi kateri koli od teh simptomov, saj bi to lahko bila življenjsko nevarna alergijska reakcija.
- Po vsakem injiciranju z injekcijsko brizgo ali celo pred tem se lahko pojavi omedlevica, zato zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestite, če ste pri predhodnem injiciranju že kdaj omedleli.
- Če imate visoko telesno temperaturo, o tem obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, saj lahko cepljenje odložijo, dokler se ne počutite bolje. Manjša okužba, kot je prehlad, naj sicer ne bi bila težava, vendar bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra presodili, ali se lahko cepite.
- Če imate nizko število trombocitov ali motnje strjevanja krvi, se vam lahko po injiciranju pojavijo krvavitve ali modrice. Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če imate katero od teh stanj.
- Cepivo PreHevbri morda ne bo preprečilo okužbe s hepatitisom B, če imate v času cepljenja že nezaznavno okužbo s hepatitisom B.
- Kot velja za vsa cepiva, tudi cepivo PreHevbri morda ne bo zaščitilo vseh cepljenih oseb.
- Cepivo PreHevbri vas ne ščiti pred drugimi okužbami jeter, kot so hepatitis A, C in E.
- Če ste na dializi zaradi težav z ledvicami ali imate oslabilen imunski sistem, bo zdravnik morda moral opraviti krvno preiskavo in preveriti, ali je bilo cepljenje dovolj učinkovito za zaščito pred hepatitisom B.

Če imate kakršne koli pomisleke ali niste prepričani glede navedenega, se pred prejemom cepiva PreHevbri posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### Otroci in mladostniki

Cepivo PreHevbri ni bilo v celoti preskušeno pri otrocih, mlajših od 18 let, zato se v tej starostni skupini ne sme uporabljati.

### Druga zdravila in cepivo PreHevbri

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerim koli drugim cepivom.

Poleg cepiva PreHevbri lahko dobite tudi injekcijo imunoglobulinov proti hepatitisu B. Tako boste pridobili takojšnjo kratkotrajno zaščito pred okužbo z virusom hepatitisa B. Če pride do tega, bo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra poskrbela, da boste injekciji prejeli v različne dele telesa.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred prejemom tega cepiva posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Ni znano, ali se cepivo PreHevbri izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Z zdravnikom ali medicinsko sestro se posvetujte, ali tveganja in koristi dojenja za vašega otroka odtehtajo koristi cepljenja in ali morate dojenje prekiniti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi cepivo PreHevbri vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste po cepljenju utrujeni, imate glavobol ali ste omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se ne počutite spet dobro.

### **Cepivo PreHevbri vsebuje natrij in kalij**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez kalija“.

## **3. Kako se daje cepivo PreHevbri**

Cepivo PreHevbri vam bo v obliki injekcije dal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Cepivo vam bodo običajno injicirali v mišico v nadlaket.

Prejeli boste skupno tri injekcije. Vsako injekcijo boste prejeli ločeno, po naslednjem razporedu:

- prva injekcija: na datum, za katerega ste se dogovorili z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro;
- druga injekcija: 1 mesec po prvi injekciji;
- tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji.

Priporočeni odmerek za vsako injiciranje je 10 mikrogramov (1 ml suspenzije za injiciranje).

### **Če ste pozabili na predvideni odmerek cepiva PreHevbri**

Če izpustite predvideni odmerek, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro in se dogovorite za drug termin, ko boste prejeli izpuščen odmerek.

Prepričajte se, da ste prejeli vse tri injekcije, saj sicer morda ne boste popolnoma zaščiteni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek velike utrujenosti;
- bolečina ali občutljivost na mestu injiciranja;
- srbenje na mestu injiciranja;
- bolečine v mišicah;
- glavobol.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska;
- slabost ali bruhanje;
- bolečine v želodcu;
- rdečina, podplutba ali oteklina na mestu injiciranja;
- izpuščaj;
- omotica;
- bolečine v sklepih;
- zvišana telesna temperatura.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekle bezgavke;
- koprivnica ali srbeča koža;
- pordevanje ali vročinski oblivi.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

## **5. Shranjevanje cepiva PreHevbri**

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Viale shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo PreHevbri**

En odmerek (1 ml) vsebuje:

- Učinkovine: 10 mikrogramov površinskih antigenov hepatitisa B (S [83 %], pre-S1 [11 %] in pre-S2 [6 %])<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Adsorbirano na 500 mikrogramov Al<sup>3+</sup> v obliki aluminijevega hidroksida, hidriranega.

<sup>2</sup> Pridobljeno iz celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

- Pomožne snovi so natrijev klorid, kalijev klorid, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), voda za injekcije.

### **Izgled cepiva PreHevbri in vsebina pakiranja**

Cepivo PreHevbri je bistra, brezbarvna suspenzija s fino belo usedlino. Ko vialo pretresemo, se suspenzija pretvori v rahlo belo neprosojno suspenzijo.

Cepivo PreHevbri je na voljo v vialah, ki vsebujejo 1 ml. Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Na voljo so pakiranja z 10 enoodmernimi vialami.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

VBI Vaccines B.V.

Delfandlaan 1

Queen's Tower, No. 714

1062EA Amsterdam

Nizozemska

### **Proizvajalec**

MIAS Pharma Limited

Suite 2, Stafford House

Strand Road, Portmarnock

County Dublin, D13 H525

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

#### Shranjevanje

- Vialo shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

#### Priprava

- Cepivo je treba uporabljati v aseptičnih pogojih.
- Ko jo pretresemo, postane rahlo bela in neprosojna. Po usedanju je raztopina bistra in brezbarvna z belo usedlino.
- Suspenzijo je treba pred dajanjem vizualno pregledati. Če opazite tuje delce in/ali spremembo fizikalnega vidika, cepivo zavrzite.
- Vialo je treba pred uporabo dobro pretresti.

#### Dajanje

- Cepivo PreHevbri je treba injicirati intramuskularno v deltoidno mišico.
- Ne injicirajte cepiva PreHevbri v glutealno mišico niti intradermalno ali intravaskularno.
- Ena viala je samo za enkratno uporabo.

- Cepivo PreHevbri se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.