

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HEPLISAV B 20 µg süstelahus süstlis
B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne DNA, adjuveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

B-hepatiidi viiruse pinnaantigeen (HBsAg)^{1,2} 20 µg

¹Adjuveeritud 3000 µg tsütidiinfosfoguanosiini (CpG) 1018 adjuvandiga, mis on 22-meerne fosfotioaatoligonukleotiid mikroobse DNA sarnastest metüleerimata CpG-motiividest koosnev oligonukleotiid

²Toodetud pärmirakkudes (*Hansenula polymorpha*) rekombinantse DNA tehnoloogiaga

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.
Selge või veidi pärlelav värvitu kuni veidi kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

HEPLISAV B on näidustatud 18-aastaste ja vanemate täiskasvanute aktiivseks immuniseerimiseks B-hepatiidi viiruse (HBV) kõigi teadaolevate alatüüpide poolt põhjustatava B-hepatiidi viirusinfektsiooni vastu.

HEPLISAV B kasutamine peab vastama ametlikele juhenditele.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarselt.

Esmane vaktsineerimine

Täiskasvanud: kaks annust (à 0,5 ml): algannus, millele järgneb 1 kuu pärast teine annus.

Raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min), sh hemodialüüsravi saavad täiskasvanud:
neli 0,5 ml annust: algannus, millele järgneb 1 kuu pärast teine annus, 2 kuud pärast algannust kolmas ja 4 kuud pärast algannust neljas annus.

Täiendav annus

Täiendava annuse vajalikkus ei ole kindlaks tehtud. Immuunpuudulikkuse või kroonilise neerupuudulikkusega isikud võivad vajada täiendavat annust. Kui antikehade sisaldus väheneb alla soovitatava sisalduse, tuleb süstida 0,5 ml tõhustusannus. Vt lõik 4.4.

Eakad

Annuse kohandamist ei ole vaja. Vt lõik 5.1.

Lapsed

HEPLISAV B ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

HEPLISAV B'd tuleb süstida intramuskulaarselt (IM) deltalihase piirkonda. Vältida tuleb süstimist tuharapiirkonda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske allergiline reaktsioon (nt anafülaksia) pärast B-hepatiidi mis tahes vaktsiini varasemat annust.

Ülitundlikkus pärmi suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

HEPLISAV B'd ei tohi manustada intravenoosselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide korral, peab olema kättesaadav asjakohane meditsiiniline ravi ja järelevalve juhuks, kui vaktsiini manustamise järel tekib harvaesinevaid anafülaktilisi reaktsioone.

Nagu teiste vaktsiinide korral, tuleb HEPLISAV B manustamine edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuga kulgev haigus. Kerge infektsioon ei ole siiski vaktsineerimise vastunäidustus.

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

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

B-hepatiidi pika peiteaja tõttu on võimalik, et seni diagnoosimata HBV-infektsioon on olemas vaktsineerimise ajal. HEPLISAV B ei saa sellistel juhtudel ennetada HBV-infektsiooni.

HEPLISAV B ei hoi ära nakatumist teiste teadaolevalt maksainfektsiooni põhjustavate patogeenidega, nt A-, C-hepatiidi ja E-hepatiidi viirustega.

Andmed HEPLISAV B tekitatava immuunvastuse kohta isikutel, kellel ei tekkinud kaitsvat immuunreaktsiooni B-hepatiidi muu vaktsiiniga, on väga piiratud.

Immuunpuudulikkus

Immunkomprimeeritud isikutel võib esineda vähenenud immuunvastus HEPLISAV B'le. Andmed immuunkomprimeeritud populatsiooni kohta on väga piiratud. Tuleb pöörata tähelepanu kaitsvate antikehade taseme säilitamisele vastavalt riiklikele soovitudele ja juhistele. Vt lõik 4.2.

Kroonilise maksahaigusega või HIV-infektsiooniga patsiente või C-viirushepatiidi kandjaid ei tohi B-hepatiidi vastu vaktsineeritavate seast välja jätta. Vaktsiini saab soovitada, sest HBV-infektsioon võib olla nendel patsientidel raske: arst peab vaktsineerimist HEPLISAV B'ga kaalutlema juhtumipõhiselt.

Neerukahjustus

Et enne hemodialüüsi ja hemodialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel on suurem HBV-ga kokkupuute risk ja suurem kroonilise nakatumise risk, tuleb pöörata tähelepanu taseme säilitamisele vastavalt kaitsvate antikehade riiklikele soovitudele ja juhistele. Vt lõik 4.2.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna puuduvad andmed HEPLISAV B koosmanustamise kohta teiste vaktsiinidega, ei ole soovitatav kasutada HEPLISAV B'd samaaegselt teiste vaktsiinidega.

HEPLISAV B ja B-hepatiidi immunoglobuliini (HBIG) samaaegset manustamist ei ole uuritud. Olukorras, kus HEPLISAV B'd manustatakse koos HBIG standardannusega, tuleb need manustada eraldi süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vaktsiini HEPLISAV B rasedatel kasutamise kohta on andmeid piiratud hulgal.

Loomuuringud ei viita otsesele ega kaudsele kahjulikule reproduktiivtoksilisele toimele inimestel (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

Ei ole teada, kas HEPLISAV B eritub rinnapiima. Riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Otsus, kas lõpetada imetamine või loobuda HEPLISAV B'ga vaktsineerimisest, tuleb teha arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja vaktsineerimise kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Andmed puuduvad HEPLISAV B toime kohta inimeste fertiilsusele.

Loomuuringud ei viita otsesele ega kaudsele kahjulikule reproduktiivtoksilisele toimele inimestel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

HEPLISAV B võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõni lõigus 4.8 nimetatud kõrvaltoime (nt halb enesetunne) võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliiniliste uuringute ohutusprofiil põhineb andmetel, mis saadi 9365 osalejalt, keda jälgiti 3 keskses uuringus.

Kahes uuringus jälgiti 3777 osalejal 9365-st paikseid ja süsteemseid süstimisjärgseid reaktsioone, kasutades alates vaktsineerimispäevast 7 päeva jooksul päevikukaarte. Kõige sagedamini täheldatud süstimisjärgsed kõrvaltoimed olid süstekoha valu, peavalu, halb enesetunne, väsimus ja müalgia.

Hemodialüüsravi saava 119 patsiendi andmetel põhinev HEPLISAV B reaktogeensusprofiil oli üldjoontes võrreldav tervete uuringus osalejate reaktogeensusprofiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt.

Väga sage: ($\geq 1/10$)

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

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

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

Väga harv: ($< 1/10\ 000$)

Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedu s	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ¹
	Harv	Peapööritus
	Harv	Paresteesia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Halb enesetunne ¹ , väsimus ¹ , süstekoha valu ¹
	Sage	Süstekoha turse, süstekoha erüteem, palavik ¹
	Aeg-ajalt	Süstekoha kihelus ²
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Seedetrakti sümptomid ³
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus ⁴
	Väga harv	Anafülaksia ²

1. Päevikukaartide abil kogutud paiksed ja süsteemsed kõrvaltoimed.
2. Kõrvaltoimetest teatatud pärast müügiloa saamist.
3. Sisaldab individuaalseid eelistatud termineid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhuvalu.
4. Sisaldab individuaalseid eelistatud termineid urtikaaria, kihelus ja lööve.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid, hepatiidivaktsiin, ATC-kood: J07BC01

Toimemehhanism

HEPLISAV B koosneb rekombinantsest B-hepatiidi viiruse pinnaantigeenist ja CpG 1018 adjuvandist, mis on 22-meerne PS-ODN immunostimuleeriva järjestusega.

HEPLISAV B tekitab spetsiifilisi HBsAg-vastaseid antikehi (anti-HBs).

CpG 1018 bioloogiline toime avaldub paikselt süstekohas ja lümfisõlmedes. HEPLISAV B adjuvandil CpG 1018 on järgmised toimed: 1) aktiveerib plasmatsütoideid dendriittrakke (pDCs)

muundab pDC-d väga tõhusateks antigeeni esitlevateks rakkudeks, mis esitlevad CD4+ T-rakkudele töödeldud HBsAg; 3) toodetavad IFN-alfa ja IL-12 soodustavad T-rakkude diferentseerumist Th1-rakkudeks. Aktiveerumine põhjustab tugeva püsiva antikehade vastuse, mis on ilmselt tingitud kiirest HBsAg-spetsiifiliste B- ja T-mälurakkude ning B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastaseid antikehi (anti-HBs) tootvate plasmarakkude arvu kiirest tõusust.

HEPLISAV B tekitatud immuunvastus

Efektiivsuse uuringuid ei ole tehtud, kuna kasutatud immuunsuskorrelatsiooninäitaja immuunvastuse kaitse suhtes on hästi tõendatud (anti-HBs-i kontsentratsioon ≥ 10 mIU/ml korreleerub HBV-infektsiooni vastase kaitsega). HEPLISAV B immunogeensust hinnati kolmes randomiseeritud, võrdlusvaktsiiniga, vaatleja-pimemenetlusega mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus (HBV-10 koos 3 : 1 randomiseerimisega, HBV-16 4 : 1 randomiseerimisega ja HBV-23 2 : 1 randomiseerimisega), milles osales 9365 HEPLISAV B'd saavat täiskasvanut vanuses 18...70 aastat ning 3867 B-hepatiidi võrdlusvaktsiini (Engerix-B 20 μ g HBsAg) saavat täiskasvanut. HEPLISAV B manustamisel kasutati 2-annuselise skeemi (0. ja 1. kuul) ning Engerix-B manustamisel kasutati 3-annuselise skeemi (0., 1. ja 6. kuul).

Lähtenäitajad vanuse, soo, rassi, etnilise päritolu ja kehamassiindeksi (KMI) osas olid rühmade vahel tasakaalus. Kõiki kolme uuringut hõlmanud koondanalüüsis oli keskmine vanus HEPLISAV B ja Engerix-B rühmas vastavalt 49,3 ja 49,4 aastat ning HEPLISAV B'd või Engerix-B'd saanud naisi oli vastavalt 50,8% ja 51,5%.

Uuringutes hinnati seroprotektsiooni määra (*seroprotection rates*, SPR: vaktsineeritud patsientide protsent, kellel anti-HBs antikehade sisaldus oli vaktsineerimise järel ≥ 10 mIU/ml) pärast HEPLISAV B teist annust võrreldes seda seroprotektsiooni määraga pärast Engerix-B kolmandat annust. SPR ja kontsentratsiooni suurim geomeetriline keskmine (*geometric mean concentration*, GMC) oli kõigis kolmes uuringus pärast HEPLISAV B 2-annuselise skeemi statistiliselt oluliselt suurem kui pärast Engerix-B 3-annuselise skeemi (HEPLISAV B ja Engerix-B SPR-ide vahe 95% usaldusvahemiku alampiir oli üle 0%; HEPLISAV B ja Engerix-B GMC-de suhte 95% usaldusvahemiku alampiir oli üle 1,0) (tabel 1 ja tabel 2).

Tabel 1. HEPLISAV B ja Engerix-B seroprotektsiooni määrade võrdlus tippväärtusega nädalatel uuringute HBV-23, HBV-16 ja HBV-10 koondanalüüsis (muudetud ravikavatsusega populatsioon)

HEPLISAV B		Engerix-B			Vahe	
N	n	SPR (%) (95% CI)	N	n	SPR (%) (95% CI)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (95% CI)
8701	8327	95,7 (95,3...96,1)	3643	2898	79,5 (78,2...80,8)	16,2 (14,8...17,6)

N = hindamiskõlbilike uuringus osalejate arv; n = seroprotekteeritud inimeste arv; SPR = seroprotektsiooni määr; CI = usaldusvahemik.

Seroprotektsioon on määratletud kui anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

Tippväärtusega võrdlusnädal on HEPLISAV B korral 24. nädal ja Engerix-B korral 28. nädal.

Seroprotektsiooni määrade usaldusvahemikud arvutatakse kahepoolse Clopperi-Pearsoni meetodi abil.

Ravirühmade vahe usaldusvahemik arvutatakse Miittise ja Nurmise meetodi abil stratifitseerimiseta.

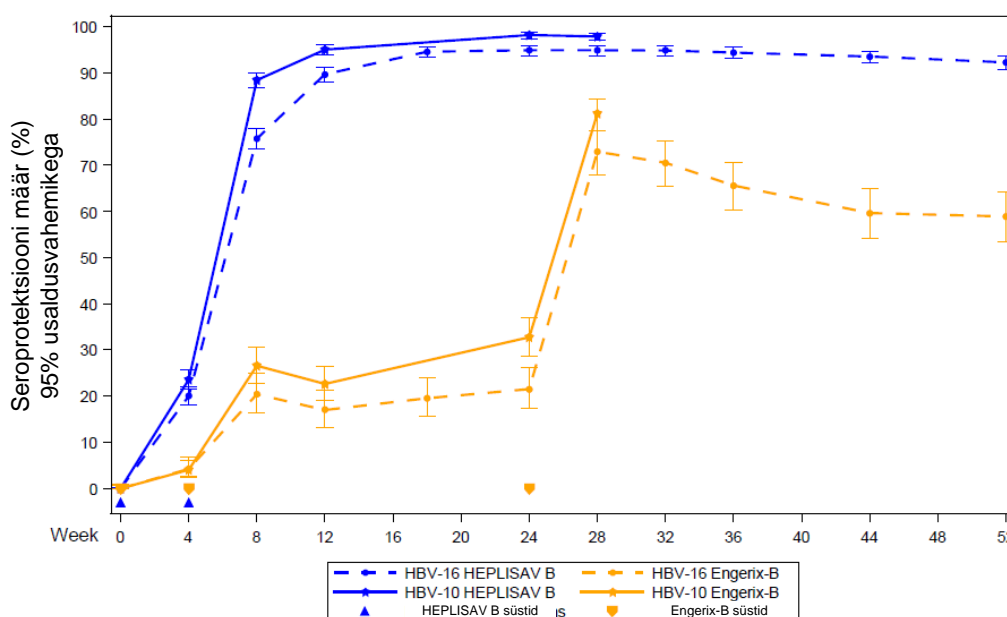
Tabel 2. HEPLISAV B ja Engerix-B kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste võrdlus tippväärtusega nädalatel uuringute HBV-23, HBV-16 ja HBV-10 koondanalüüsis (muudetud ravikavatsusega populatsioon)

HEPLISAV B		Engerix-B		GMC suhe
N	GMC (95% CI)	N	GMC (95% CI)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (95% CI)
8701	329,1 (317,1...341,5)	3642	262,3 (236,4...291,1)	1,3 (1,1...1,4)

HEPLISAV B tippväärtusega nädal on 24. nädal. Engerix-B tippväärtusega nädal on 28. nädal.

Kahes keskses uuringus koguti SPR-tulemused igal uuringuviisil: HBV-10 (4. kuni 28. nädalal) ja HBV-16 (4. kuni 52. nädalal). HEPLISAV B indutseeris mõlema uuringu kõigil uuringuviisidel oluliselt suurema SPR-i kui Engerix-B (joonis 1).

Joonis 1. Seroprotektsiooni määr uuringute HBV-16 ja HBV-10 visiitide järgi (uuringuplaani populatsiooni kohta)



Kõigis kolmes uuringus olid vanematel täiskasvanutel, meestel, rasvunud isikutel, suitsetajatel ja II tüüpi diabeediga isikutel HEPLISAV B tekitatud SPR statistiliselt oluliselt suurem kui Engerix-B korral (tabel 3).

Tabel 3. HEPLISAV B ja Engerix-B seroprotektsiooni määra võrdlus uuringute HBV-23, HBV-16 ja HBV-10 koondanalüüsis tippväärtusega nädalatel kategooriate järgi (muudetud ravikavatsusega populatsioon)

Kategooria	HEPLISAV B			Engerix-B			Vahe
	N	n	SPR (%) (95% CI)	N	n	SPR (%) (95% CI)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (95% CI)
Kõik uuringuosalisid	8701	8327	95,7 (95,3...96,1)	3643	2898	79,5 (78,2...80,8)	16,2 (14,8...17,6)
Vanuserühm (eluaastad)							
18...29	527	526	99,8 (98,9...100,0)	211	196	92,9 (88,5...96,0)	6,9 (4,1...11,2)
30...39	1239	1227	99,0 (98,3...99,5)	545	483	88,6 (85,7...91,2)	10,4 (7,9...13,4)
40...49	2377	2310	97,2 (96,4...97,8)	963	771	80,1 (77,4...82,5)	17,1 (14,6...19,8)

50...59	2712	2578	95,1 (94,2...95,8)	1120	872	77,9 (75,3...80,3)	17,2 (14,7...19,8)
≥ 60	1846	1686	91,3 (90,0...92,6)	804	576	71,6 (68,4...74,7)	19,7 (16,4...23,1)
Sugu							
Mehed	4274	4055	94,9 (94,2...95,5)	1765	1361	77,1 (75,1...79,1)	17,8 (15,7...19,9)
Naised	4427	4272	96,5 (95,9...97,0)	1878	1537	81,8 (80,0...83,6)	14,7 (12,9...16,5)
KMI rühm							
< 30 kg/m ²	4904	4728	96,4 (95,9...96,9)	2069	1756	84,9 (83,3...86,4)	11,5 (10,0...13,2)
≥ 30 kg/m ²	3789	3591	94,8 (94,0...95,5)	1570	1140	72,6 (70,3...74,8)	22,2 (19,9...24,5)
Suitsetamine							
Suitsetaja	2634	2538	96,4 (95,6...97,0)	1130	852	75,4 (72,8...77,9)	21,0 (18,4...23,6)
Mittesuitsetaja	6067	5789	95,4 (94,9...95,9)	2513	2046	81,4 (79,8...82,9)	14,0 (12,4...15,7)
2. tüüpi diabeedi olemasolu ja vanuserühm							
2. tüüpi diabeediga	38	37	97,4 (86,2...99,9)	16	12	75,0 (47,6...92,7)	22,4 (5,1...47,5)
20...39							
40...49	163	151	92,6 (87,5...96,1)	67	49	73,1 (60,9...83,2)	19,5 (9,2...31,7)
50...59	334	303	90,7 (87,1...93,6)	160	108	67,5 (59,7...74,7)	23,2 (15,6...31,4)
≥ 60	377	320	84,9 (80,9...88,3)	165	97	58,8 (50,9...66,4)	26,1 (17,9...34,5)

KMI = kehamassiindeks; CI = usaldusvahemik; N = hindamiskõlblike uuringus osalejate arv; n = seroprotekteeritud inimeste arv; SPR = seroprotektsiooni määr.

Seroprotektsioon on määratletud kui anti-HBs = 10 mIU/ml.

Tippväärtusega nädal on HEPLISAV B korral 24. nädal ja Engerix-B korral 28. nädal.

Seroprotektsiooni määrade usaldusvahemikud arvutatakse kahepoolse Clopperi-Pearsoni meetodi abil.

Ravirühmade vahe usaldusvahemik arvutatakse Miittise ja Nurmise meetodi abil stratifitseerimiseta.

Hemodialüüs

Avatud kontrollrühmata mitmekeskuselises I faasi uuringus, milles osales hemodialüüsravi saavat lõppjärgus neeruhaigusega 119 täiskasvanut, said osalejad HEPLISAV B-d 4-annuselise vaksineerimisskeemi järgi algvisiidil ning seejärel 1, 2 ja 4 kuu pärast. Patsientide keskmine vanus oli 59,9 aastat ning 60,5% neist olid mehed ja 39,5% naised.

Esmasel analüüsil hinnati SPR-i 5 kuud pärast esimest HEPLISAV B annust. 75 osalejale, kes olid saanud kõik 4 HEPLISAV B annust, oli SPR 89,3% (95% usaldusvahemik (CI): 80,1%; 95,3%). Teisesel analüüsil leiti, et 81,3%-l (95% CI: 70,7%; 89,4%) osalejatest oli anti-HBs antikehade kontsentratsioon ≥ 100 mRÜ/ml. Anti-HBs antikehade kontsentratsioonide geomeetriline keskmine oli 1061,8 mRÜ/ml (95% CI: 547,2; 2060,2).

III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus, milles osales 116 hemodialüüsist sõltuvat kroonilise neeruhaigusega patsienti, kellel ei tekkinud vastust varasemale B-hepatiidi vastasele vaksineerimisele, said osalejad ühe HEPLISAV B või Fendrixi võimendusannuse või Engerix-B kahekordse võimendusannuse.

4. nädalal oli HEPLISAV B rühmas SPR (42,1%, n = 16/38) suurem kui Engerix-B (18,9%, n = 7/37) ja Fendrixi rühmas (29,3%, n = 12/41). 12. nädalal oli HEPLISAV B rühmas SPR 24,3% (n = 9/37), Engerix-B rühmas 13,9% (n = 5/36) ja Fendrixi rühmas 26,8% (n = 11/41).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama HEPLISAV B'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta B-hepatiidi viiruse infektsiooni ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

HEPLISAV B's kasutatud B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni farmakokineetilisi omadusi ei ole hinnatud.

Neerukahjustus

CpG 1018 adjuvant kaob pärast 3000 µg ühekordset annust neerupuudulikkusega patsientide plasmast 24 tunniga. Annust ei ole vaja kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

- naatriumkloriid
- dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat
- naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
- polüsorbaat 80 (E433)
- süstevesi

Adjuvandid vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust süstlis (I tüüpi klaasist) koos kattekorgi (sünteetilise isopreen-bromobutüülkummi segu) ja kolviga (klorobutüülkummi). Süstli kattekork ja kolb ei sisalda looduslikku kummilateksit.

Pakendis on 1 ja 5 süstlit ilma nõelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

HEPLISAV B on selge või veidi pärlendav värvitu või veidi kollakas vedelik ja selles ei tohi olla nähtavaid osakesi. Kui see näeb välja teistsugune, siis ärge preparaati manustage.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 süstel ilma nõelata
5 süstlit ilma nõelata

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HEPLISAV B 20 µg süstelahus süstlis
B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne DNA, adjuveeritud)
Kasutamiseks täiskasvanutel

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
20 µg B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni adjuveeritud 3000 µg CpG 1018 adjuvandiga.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat
Naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
5 süstlit ilma nõelteta
1 süstel ilma nõelata

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süsteleid välispakendis valguse eest kaitstult.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Süstli märgistus

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

HEPLISAV B
20 µg süstelahus
B-hepatiidi vaktsiin

2. MANUSTAMISVIIS

i.m.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

HEPLISAV B 20 µg süstelahus süstlis

B-hepatiidi vaktsiin (rekombinantne DNA, adjuveeritud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on HEPLISAV B ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne HEPLISAV B saamist
3. Kuidas HEPLISAV B'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas HEPLISAV B'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on HEPLISAV B ja milleks seda kasutatakse

HEPLISAV B on vaktsiin, mida kasutatakse vähemalt 18-aastastel täiskasvanutel, et kaitsta neid B-hepatiidi viirusinfektsiooni eest.

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

Mis on B-hepatiit?

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

Kuidas HEPLISAV B toimib

Kui inimesele manustatakse HEPLISAV B vaktsiini, aitab see organismi looduslikul kaitsesüsteemil (immuunsüsteem) tekitada spetsiifilist kaitset (antikehad) B-hepatiidi viiruse vastu.

- HEPLISAV B sisaldab adjuvanti – ainet, mis parandab antikehade tootmist organismis ja pikendab kaitset.
- Täielikuks B-hepatiidi vastaseks kaitseks on vaja teha kaks HEPLISAV B süsti.
- HEPLISAV B'd ei kasutata juba B-hepatiidi viirusega nakatunud inimeste raviks, sealhulgas B-hepatiidi viirusega nakatunud inimesed, kellest on saanud nakkuskandjad.

2. Mida on vaja teada enne HEPLISAV B kasutamist

HEPLISAV B'd ei tohi kasutada

- kui olete toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6), sealhulgas pärmi suhtes allergiline. Allergilise reaktsiooni nähud võivad muu hulgas olla nahasügelus, lööve, hingamisraskused ning näo või keele turse;
- kui teil on varem esinenud pärast HEPLISAV B saamist eluohtlikke allergilisi reaktsioone.

HEPLISAV B'd ei tohi manustada, kui midagi eespool olevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne HEPLISAV B'ga vaktsineerimist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne HEPLISAV B saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui olete HEPLISAV B mis tahes koostisosa suhtes allergiline (vt lõik 6);
- kui teil on pärast vaktsiini manustamist varem esinenud terviseprobleeme;
- minestamine võib tekkida pärast või isegi enne süstimist. Seepärast rääkige arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te olete minestanud seoses varasema süstimisega;
- kui olete haigestunud ja teil on kõrge palavik, lükkab arst, apteeker või meditsiiniõde vaktsineerimise edasi, kuni tunnete end paremini. Kerge infektsioon, näiteks külmetus, ei tohiks olla probleem, kuid teie arst, apteeker või meditsiiniõde otsustab, kas teid tohib vaktsineerida.

Kui olete neeruhaiguse tõttu dialüüsravil või kui teil on nõrgenenud immuunsüsteem, võib arst teha vereanalüüsi, et kontrollida, kas vaktsineerimine on olnud piisavalt tõhus, et kaitsta teid B-hepatiidi eest.

HEPLISAV B ei kaitse teid muude maksainfektsioonide, nt A-, C- ja E-hepatiidi eest.

Nagu iga vaktsiini korral, ei pruugi HEPLISAV B kaitsta kõiki vaktsineeritud inimesi.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool olevast kehtib ka teie kohta, siis rääkige sellest enne HEPLISAV B saamist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

HEPLISAV B'd ei ole alla 18-aastastel noortel täielikult uuritud, seega ei tohi seda selles vanuserühmas kasutada.

Muud ravimid ja HEPLISAV B

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

Kui HEPLISAV B'd manustatakse samal ajal B-hepatiidi immunoglobuliiniga, mida manustatakse kiireks ja lühiajaliseks kaitseks B-hepatiidi infektsiooni vastu, tagab arst, apteeker või meditsiiniõde, et need kaks süsti tehtaks keha eri piirkondadesse.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas HEPLISAV B eritub rinnapiima. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Imetamise lõpetamise või HEPLISAV B'ga vaktsineerimisest hoidumise vajalikkuse kohta pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, võttes arvesse imetamise kasulikkust oma lapsele ja vaktsineerimise kasulikkust teile endale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast HEPLISAV B saamist võite end tunda väsinuna või võib tekkida peavalu. Sellisel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

HEPLISAV B sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas HEPLISAV B'd manustatakse

Arst, apteeker või õde süstib HEPLISAV B'd tavaliselt õlavarre lihasesse.

Täiskasvanute vaktsineerimiskuur koosneb kahest süstist.

- Esimese süsti kuupäev lepitakse kokku arsti või meditsiiniõega.
- Teine süst manustatakse 1 kuu pärast esimest süsti.

Neeruhaigusega, sealhulgas hemodialüüsravi saavate täiskasvanute vaktsineerimiskuur koosneb neljast süstist.

- Esimese süsti kuupäev lepitakse kokku arsti või meditsiiniõega.
- Teine süst tehakse 1 kuu pärast esimest süsti.
- Kolmas süst tehakse 2 kuud pärast esimest süsti.
- Neljas süst tehakse 4 kuud pärast esimest süsti.

Arst ütleb teile, kui te vajate edaspidi täiendavat või tõhustussüsti.

Kui te unustate pöörduda HEPLISAV B teise annuse saamiseks

Pidage nõu oma arstiga ja leppige kokku järgmine visiit.

Täieliku kaitse saamiseks peate saama mõlemad süstid. Pärast HEPLISAV B esimest süsti peab/peavad ka järgmine/järgmised süst(id) olema HEPLISAV B (mitte B-hepatiidi muud tüüpi vaktsiin).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HEPLISAV B kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed olid järgmised.

Rasked kõrvaltoimed

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

Kui teil tekib raske allergilise reaktsiooni mis tahes näht, pöörduge kohe arsti poole.

Haigusnähud võivad olla muu hulgas järgmised: näo turse, madal vererõhk, hingamisraskused, teadvuskadu, palavik, liigeste jäikus ja nahalööve. Sellised reaktsioonid tekivad tavaliselt väga kiiresti pärast süstimist.

Muud kõrvaltoimed

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

- Peavalu
- Lihasevalu

- Väsimus
- Valu süstekohal
- Halb enesetunne

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Süstekoha turse või punetus
- Palavik

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Allergilised reaktsioonid (nõgestõbi, lööve ja sügelus)
- Kihelus süstekohas

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

- Peapööritus
- Torkimistunne

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas HEPLISAV B'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida külmkapis (temperatuuril 2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida HEPLISAV B sisaldab

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Toimeained on

B-hepatiidi viiruse pinnaantigeen (HBsAg)^{1,2} 20 µg

¹3000 µg 22-meerse immunostimuleeriva järjestusega oligonukleotiid adjuvandiga CpG 1018 adjuveeritud

²Toodetud pärmirakkudes (*Hansenula polymorpha*) rekombinantse DNA tehnoloogia abil
Vaktsiin sisaldab adjuvandina ainet CpG 1018. Adjuvandid on teatud vaktsiinidele lisatavad ained, et kiirendada, parandada ja/või pikendada vaktsiini kaitsvat toimet.

Teised koostisosad on

- naatriumkloriid
- dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat
- naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat
- polüsorbaat 80 (E433)
- süstevesi

Kuidas HEPLISAV B välja näeb ja pakendi sisu

HEPLISAV B on selge või veidi pärlelav värvitu või veidi kollakas vedelik süstlis.

HEPLISAV B on saadaval pakendites, milles on on 1 ja 5 süstalt ilma nõelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Dynavax GmbH
Tél/Tel/Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh:
+49 211 758450

Deutschland
Bavarian Nordic A/S
Tel: +49 89 26200980

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

HEPLISAV B:

- on selge või veidi pärlendav värvitu või veidi kollakas lahus ja see ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Kui see näeb teistsugune välja, siis hävitage preparaat;
- vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt õlavarre deltalihase piirkonda;
- seda ei tohi manustada tuharapiirkonda;
- seda ei tohi manustada intravenoosselt, subkutaanselt ega intradermaalselt;
- seda ei tohi kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi mis tahes abiainete suhtes;
- seda ei tohi manustada ägeda raske palavikuhaigusega inimestele. Kerge infektsioon, näiteks külmetus, ei ole vaktsineerimise vastunäidustus;
- seda ei tohi segada samas süstlas teiste vaktsiinidega.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide korral, peab olema kättesaadav asjakohane meditsiiniline ravi ja järelevalve juhuks, kui vaktsiini manustamise järel tekib harvaesinevaid anafülaktilisi reaktsioone.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.