

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

HEPLISAV B 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hepatitt B-vaksine (rekombinant DNA, adjuvant)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (0,5 ml) inneholder:

Hepatitt B overflateantigen (HBsAg)^{1,2} 20 mikrogram

¹Adjuvansert med 3000 mikrogram cytidin fosfoguanosin (CpG) 1018 adjuvans, et 22-mer fosfortioat oligonukleotid (PS-ODN) omfattende mikrobiell DNA-lignende umetylerte CpG-motiver

² Produsert i gjærceller (*Hansenula polymorpha*) ved rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. FARMASØYTISK FORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikasjoner

HEPLISAV B er indisert for aktiv immunisering mot hepatitt B-virusinfeksjon (HBV) forårsaket av alle kjente subtyper av hepatitt B-virus hos voksne over 18 år.

Bruken av HEPLISAV B skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

Det kan forventes at hepatitt D også forhindres ved immunisering med HEPLISAV B som hepatitt D (forårsaket av deltamidlet) ikke forekommer ved fravær av hepatitt B-infeksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

Vaksinen administreres intramuskulært.

Primær vaksinasjon:

Voksne: To doser på 0,5 ml hver: en innledende dose etterfulgt av en andre dose 1 måned senere.

Voksne med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min) inkludert pasienter som gjennomgår hemodialyse: Fire doser på 0,5 ml hver: en startdose etterfulgt av en andre dose 1 måned senere, en tredje dose 2 måneder etter startdosen og en fjerde dose 4 måneder etter startdosen.

Boosterdose

Behovet for en boosterdose er ikke fastslått. Pasienter som er immunkompromitterte eller som har kronisk nyresvikt, kan trenge en boosterdose. En boosterdose på 0,5 ml skal gis når antistoffnivåer faller under anbefalte nivåer. Se avsnitt 4.4

Eldre befolkning

Det er ikke nødvendig med noen dosejustering. Se avsnitt 5.1.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av HEPLISAV B hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmetode

HEPLISAV B skal injiseres intramuskulært (IM) i deltoid-regionen. Injeksjon inn i setere regionen (rumpe) skal unngås.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Alvorlig allergisk reaksjon, som anafylaksi, etter en tidligere dose med hepatitt B-vaksine.

Overfølsomhet overfor gjær.

4.4 Spesielle advarsler og forholdsregler for bruk

Sporbarhet

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

HEPLISAV B skal ikke administreres intravenøst, subkutan eller intradermalt.

Som med alle injiserbare vaksiner, bør passende medisinsk behandling og tilsyn være lett tilgjengelig i tilfelle sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter administrering av vaksinen.

Som med andre vaksiner, bør administrering av HEPLISAV B utsettes hos pasienter som lider av akutt alvorlig febril sykdom. Tilstedeværelsen av en mindre infeksjon er imidlertid ikke en kontraindikasjon for immunisering.

Synkope (besvimelse) kan forekomme etter, eller til og med før, enhver vaksinasjon som en psykogen respons på nåleinjeksjonen. Dette kan ledsages av flere nevrologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser, parestesi og tonisk-kloniske lembevegelser under bedring. Det er viktig at prosedyrer er på plass for å unngå skade.

Som med alle vaksiner, kan det hende at en beskyttende immunrespons ikke fremkalles i alle vaksiner.

På grunn av den lange inkubasjonsperioden av hepatitt B, er det mulig at det ved immunisering finnes en ukjent HBV-infeksjon. HEPLISAV B kan ikke forhindre HBV-infeksjon i slike tilfeller.

HEPLISAV B vil ikke forhindre infeksjon forårsaket av andre patogener som er kjent for å infisere leveren, slik som hepatitt A-, hepatitt C- og hepatitt E-virus.

Det er svært begrensede data om immunresponsen mot HEPLISAV B hos personer som ikke hadde en beskyttende immunrespons mot en annen hepatitt B-vaksine.

Immunsvikt

Immunkompromitterte personer kan ha en svekket immunrespons på HEPLISAV B. Det er svært begrensede data tilgjengelig blant immunkompromitterte populasjoner. Vær oppmerksom på at det opprettholdes et beskyttende antistoffnivå som definert av nasjonale anbefalinger og retningslinjer. Se avsnitt 4.2.

Pasienter med kronisk leversykdom eller med HIV-infeksjon eller hepatitt C-bærere bør ikke utelukkes fra vaksinasjon mot hepatitt B. Vaksinasjonen kan bli informert, da HBV-infeksjon kan være alvorlig hos disse pasientene: HEPLISAV B-vaksinasjonen bør derfor vurderes i hvert enkelt tilfelle av legen.

Nedsatt nyrefunksjon

Da pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) som er pre-hemodialyse eller som får hemodialyse er spesielt utsatt for eksponering for HBV og har en høyere risiko for å bli kronisk infisert, bør man være oppmerksom på at et beskyttende antistoffnivå opprettholdes som definert av nasjonale anbefalinger og retningslinjer. Se avsnitt 4.2.

Liste over hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så å si «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom det ikke finnes data om samtidig administrering av HEPLISAV B med andre vaksiner, er samtidig bruk av HEPLISAV B med andre vaksiner ikke anbefalt.

Samtidig administrering av HEPLISAV B med hepatitt B-immunglobulin (HBIG) har ikke blitt studert. I tilfeller der HEPLISAV B administreres med en standarddose med HBIG, skal disse imidlertid gis på separate injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er en begrenset mengde data fra bruk av HEPLISAV B-vaksine hos gravide kvinner.

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

Vaksinasjon under graviditet skal kun utføres hvis risiko/nytte-forholdet på det individuelle nivået oppveier mulige risikoer for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om HEPLISAV B skilles ut i brystmelk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammeskan ikke utelukkes.

Det må tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om vaksinasjonen HEPLISAV B skal avstås, ved å ta i betraktning barnets fordel av amming og kvinnens fordel av vaksinasjon.

Fertilitet

Ingen data om effekten av HEPLISAV B på fertilitet hos mennesker er tilgjengelig.

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

HEPLISAV B kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt under pkt. 4.8 «Bivirkninger» (f.eks. sykdomsfølelse) kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil:

Sikkerhetsprofilen for kliniske studier er basert på data fra 9365 forsøkspersoner som ble fulgt i 3 pivotale studier.

I to studier ble 3777 av de 9365 pasientene overvåket for lokale og systemiske post-injeksjonsreaksjoner ved bruk av dagbokkort for en 7-dagers periode som startet på vaksinasjonsdagen. De vanligste bivirkningene som ble sett var smerte på injeksjonsstedet etter injeksjon, hodepine, sykdomsfølelse, fatigue og myalgi.

Reaktogenisitetsprofilen til HEPLISAV B hos 119 personer i hemodialyse var generelt sammenlignbar med den som ble sett hos friske personer.

Tabellert liste over bivirkninger:

Frekvensen av bivirkninger defineres 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 frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ¹
	Sjelden	Svimmelhet
	Sjelden	Parestesi
Muskel- og bindevevssykdommer	Svært vanlige	Myalgi ¹
Generelle lidelser og tilstander ved administrasjonsstedet	Svært vanlige	Uvelhet ¹ , fatigue ¹ , smerter på injeksjonsstedet ¹
	Vanlig	Hevelse på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, feber ¹
	Mindre vanlige	Kløe på injeksjonsstedet ²
Gastrointestinale lidelser	Mindre vanlige	Gastrointestinale symptomer ³
Sykdommer i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensivitet ⁴
	Svært sjeldne	Anafylaksi ²

1. Lokale og systemiske bivirkninger innhentet ved bruk av dagbokkort.

2. Bivirkninger rapportert etter autorisasjon.

3. Inkluderer de individuelle foretrukne begrepene kvalme, oppkast, diaré og magesmerter.

4. Inkluderer de individuelle foretrukne uttrykkene for urtikaria, pruritus og utslett.

Tilleggsinformasjon i spesielle populasjoner

Sikkerhetsdata er begrenset hos immunkompromitterte voksne, hos voksne som tidligere var vaksinert for hepatitt B og hos voksne med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter som behandles med hemodialyse.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tilfeller av overdose har blitt rapportert ved overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert som følge av overdosering tilsvarer de som ble rapportert ved normal vaksineadministrasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Vaksiner, virusvaksiner, hepatittvaksine, ATC-kode: J07BC01

Virkningsmekanisme

HEPLISAV B består av rekombinant hepatitt B overflateantigen og CpG 1018 adjuvans, som er et 22-mer PS-ODN immunstimulatorisk sekvens.

HEPLISAV B induserer spesifikke antistoffer mot HBsAg (anti-HBs).

De biologiske virkningene av CpG 1018 utøves lokalt på injeksjonsstedet og drenerer lymfeknuter. Den adjuvante CpG 1018-komponenten av HEPLISAV B har følgende effekter: (1) Aktiverer plasmacytoide dendritiske celler (pDC-er) gjennom mønstergjenkjenningsreseptoren Toll-lignende reseptor 9; (2) omdanner pDC-er til svært effektive antigen-presenterende celler som presenterer de behandlede HBsAg til CD4+ T-celler; og (3) fremmer Th1 T-celledifferensiering gjennom produksjonen av IFN- α og IL-12. Denne aktiveringen resulterer i en høy og vedvarende antistoffrespons, sannsynligvis på grunn av den raske genereringen av et stort antall anti-HBs-utskillende plasmaocytter og HBsAg-spesifikke minne B- og T-celler.

Immunresponser på HEPLISAV B

Ingen effektstudier ble utført på grunn av anvendelsen av den veletablerte immunkorrelaten til beskyttelse av immunresponsen (anti-HBs konsentrasjon ≥ 10 mIU/ml korrelerer med beskyttelse mot HBV infeksjon). Immunogenisiteten til HEPLISAV B ble evaluert i 3 randomiserte, aktive kontrollerte, observatørblindete, multisenter fase 3 kliniske studier (HBV-10 med 3:1 randomisering, HBV-16 med 4:1 randomisering og HBV-23 med 2:1 randomisering) inkludert 9365 voksne i alderen 18 til 70 år som ble gitt HEPLISAV B, og 3867 voksne som ble gitt sammenlignbar hepatitt B-vaksine (Engerix-B 20 mcg HBsAg). HEPLISAV B ble gitt som en 2-doseplan ved 0 og 1 måned, og Engerix-B ble gitt ved bruk av en 3-doseplan ved 0, 1 og 6 måneder.

Baselinjekarakteristikker ble balansert mellom behandlingsarmene for alder, kjønn, rase, etnisitet og kroppsmasseindeks (BMI). I den sammenslåtte analysen inkludert alle tre forsøk var gjennomsnittsalderen 49,3 og 49,4 i HEPLISAV B-armen og Engerix-B-armene, og det var henholdsvis 50,8 % og 51,5 % kvinnelige deltakere som fikk HEPLISAV B- og Engerix-B-armene.

Studiene evaluerte serobeskyttelsesratene (SPR: prosentandel av vaksinerte personer hvis anti-HBs antistoffnivåer var ≥ 10 mIU/ml etter vaksinasjon) etter den andre dosen av HEPLISAV B sammenlignet med etter den tredje dosen av Engerix-B. SPR og topp geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon (GMC) etter en 2-doseplan av HEPLISAV B var statistisk signifikant høyere enn etter en 3-dose timeplan av Engerix-B (nedre grense for 95 % konfidensintervall for forskjellen i SPR mellom HEPLISAV B og Engerix-B var større enn 0 %; nedre grense for 95 % konfidensintervall for forholdet mellom HEPLISAV B og Engerix-B var større enn 1,0) i alle tre forsøk (Tabell 1, Tabell 2).

Tabell 1 Sammenligning av serobeskyttelsesrater mellom HEPLISAV B og Engerix-B i toppuker i poolede studier HBV-23, HBV-16 og HBV-10 (mITT-populasjon)

HEPLISAV B			Engerix-B			Forskjell
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 = antall evaluerbare forsøkspersoner; n = antall serobeskyttede forsøkspersoner; SPR = serobeskyttelsesrate, CI = konfidensintervall.

Serobeskyttelse er definert som anti-HBs ≥ 10 mIU/mL.

Toppuke-sammenlikning er for HEPLISAV B i uke 24 og Engerix-B i uke 28.

Sikkerhetsintervallene på serobeskyttelsesgraden beregnes ved hjelp av den tosidige Clopper-Pearson-metoden.

Konfidensintervallet på forskjellen mellom behandlingsgruppene beregnes ved hjelp av Miettinen- og Nurminen-metoden uten stratifisering.

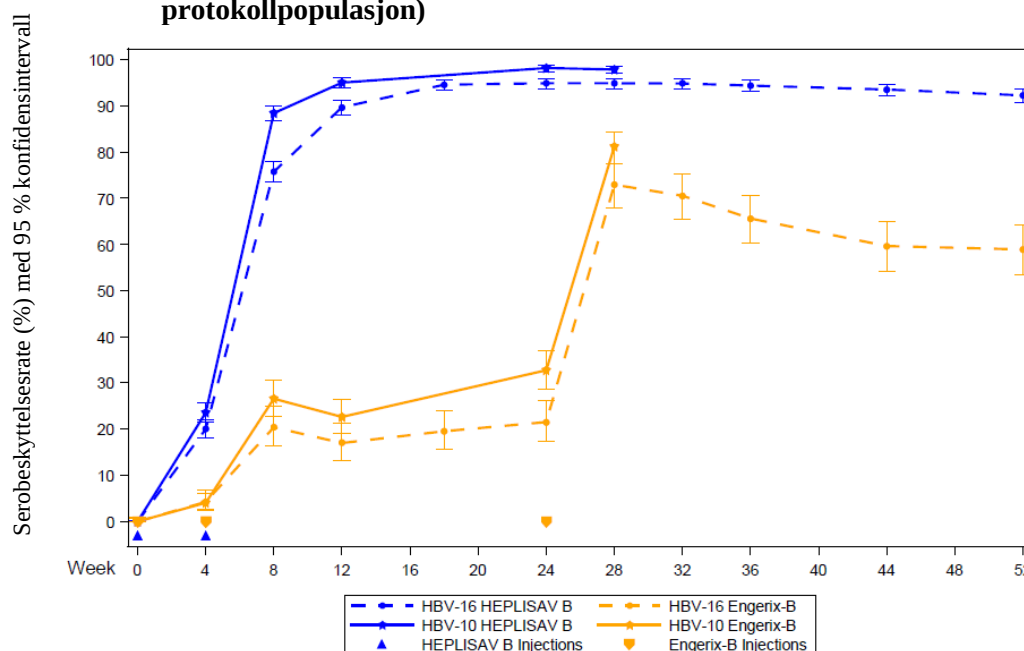
Tabell 2 Sammenligning av serobeskyttelsesrater mellom HEPLISAV B og Engerix-B i toppuker i poolede studier HBV-23, HBV-16 og HBV-10 (mITT-populasjon)

HEPLISAV B		Engerix-B		GMC-forhold
N	GMC (95 % KI)	N	GMC (95 % KI)	(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)

Toppuke for HEPLISAV B er uke 24. Toppuke for Engerix-B er uke 28.

SPR-resultater ble innhentet ved hvert studiebesøk i to av de pivotale studiene, HBV-10 (uke 4 til 28) og HBV-16 (uke 4 til 52). HEPLISAV B induiserte signifikant høyere SPR-er enn Engerix-B på tvers av alle studiebesøk i begge studier (figur 1).

Figur 1 Serobeskyttelsesrater etter besøk i prøver HBV-16 og HBV-10 (per protokollpopulasjon)



I alle tre studiene var SPR-er induisert av HEPLISAV B statistisk signifikant høyere enn de som ble induisert av Engerix-B hos eldre voksne, menn, overvektige personer, røykere og personer med diabetes mellitus type 2 (tabell 3).

Tabell 3 Sammenligning av serobeskyttelsesrater mellom HEPLISAV B og Engerix-B i toppuker i poolede studier HBV-23, HBV-16 og HBV-10 (mITT-populasjon)

Kategori	HEPLISAV B			Engerix-B			Forskjell (HEPLISAV B - Engerix-B) (95 % CI)
	N	n	SPR (%) (95 % CI)	N	n	SPR (%) (95 % CI)	
Alle emner	8701	8327	95,7 (95,3 - 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 - 80,8)	16,2 (14,8 - 17,6)
Aldersgruppe (år)							
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)

HEPLISAV B-injeksjoner

HEPLISAV B-injeksjoner

≤ 60	1846	1686	91,3 (90,0 - 92,6)	804	576	71,6 (68,4 - 74,7)	19,7 (16,4 - 23,1)
Kjønn							
Mann	4274	4055	94,9 (94,2 - 95,5)	1765	1361	77,1 (75,1 - 79,1)	17,8 (15,7 - 19,9)
Kvinne	4427	4272	96,5 (95,9 - 97,0)	1878	1537	81,8 (80,0 - 83,6)	14,7 (12,9 - 16,5)
BMI-stratum							
< 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)
Røykestatus							
Røyker	2634	2538	96,4 (95,6 - 97,0)	1130	852	75,4 (72,8 - 77,9)	21,0 (18,4 - 23,6)
Ikke-røyker	6067	5789	95,4 (94,9 - 95,9)	2513	2046	81,4 (79,8 - 82,9)	14,0 (12,4 - 15,7)
Type 2 diabetesstatus og aldersgruppe (år)							
Med T2D	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)

BMI = kroppsmasseindeks; CI = konfidensintervall; N = antall evaluerbare forsøkspersoner; n = antall serobeskyttede pasienter; SPR = serobeskyttelsesrate; T2D = type 2-diabetes.

Serobeskyttelse er definert som anti-HBs ≥ 10 mIU/mL.

Toppuke-sammenlikning er for HEPLISAV B i uke 24 og Engerix-B i uke 28.

Sikkerhetsintervallene på serobeskyttelsesgraden beregnes ved hjelp av den tosidige Clopper-Pearson-metoden.

Konfidensintervallet på forskjellen mellom behandlingsgruppene beregnes ved hjelp av Miettinen- og Nurminen-metoden uten stratifisering

Hemodialyse

I en fase 1, åpen, enkeltarms, multisenterstudie av 119 voksne med nyresykdom i sluttstadiet som gjennomgikk hemodialyse, fikk deltakerne et 4-doseregime med HEPLISAV B etter 0, 1, 2 og 4 måneder. Gjennomsnittsalderen var 59,9 år og 60,5 % var menn, 39,5 % var kvinner.

Den primære analysen evaluerte SPR 5 måneder etter den første dosen av HEPLISAV B. Hos 75 deltakere som fikk alle 4 dosene av HEPLISAV B, var SPR 89,3 % (95 % konfidensintervall [CI]: 80,1 %, 95,3 %). I sekundære analyser hadde 81,3 % (95 % CI: 70,7 %, 89,4 %) av forsøkspersonene en anti-HBs-konsentrasjon ≥ 100 mIU/ml. Den geometriske gjennomsnittlige konsentrasjonen av anti-HBs var 1061,8 mIU/ml (95 % CI: 547,2, 2060,2).

I en fase 3, randomisert, åpen, multisenterstudie av 116 voksne pasienter med hemodialyse-avhengig CKD som var ikke-respondere av tidligere hepatitt B-vaksinasjon, fikk deltakerne et 1-dose boosterregime med HEPLISAV B eller Fendrix, eller en dobbel boosterdose med Engerix-B.

Uke 4 SPR i HEPLISAV B-gruppen (42,1 % n=16/38) var høyere enn SPR i Engerix-B-gruppen (18,9 %, n=7/37) og Fendrix-gruppen (29,3 %, n=12/41). Ved uke 12 var SPR-en 24,3 % (n=9/37) i HEPLISAV B-gruppen, 13,9 % (n=5/36) i Engerix-B-gruppen og 26,8 % (n=11/41) i Fendrix-gruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har frafalt plikten til å fremlegge resultater fra studier med HEPLISAV B i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for forebygging av hepatitt B-virusinfeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til hepatitt B overflateantigenet som brukes i HEPLISAV B er ikke vurdert.

Nedsatt nyrefunksjon

CpG 1018-adjuvansen fjernes fra plasma innen 24 timer hos nyrehemmede voksne etter en enkeltdose på 3000 mikrogram. Det er ikke nødvendig med noen dosejustering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier som består av endose- og gjentatt dosetoksisitet (inkludert lokal toleranse) og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

- natriumklorid
- dinatriumfosfat dodekahydrat
- natriumdihydrogenfosfat dihydrat
- polysorbat 80 (E 433)
- vann til injeksjonsvæsker

For adjuvanter, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

I fravær av kompatibilitetsstudier må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Må ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Type og innhold i beholderen

0,5 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I glass) med spisschette (syntetisk isopren-brombutylgummiblanding) og stempelstopper (klorbutylgummi). Spisshetten og korken på den ferdigfylte sprøyten inneholder ikke naturlig gummlateks.

Pakningsstørrelser på 1 og 5 ferdigfylte sprøyter uten nål.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

HEPLISAV B er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul væske og skal i hovedsak være fri for synlige partikler. Ikke administrer hvis det ikke synes å være slik.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dynavax Gmbh
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. Februar 2021

10. REVISJONSDATO FOR TEKSTEN

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

VEDLEGG II

- A. PRODUSENT(ER) AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF
OG PRODUSENT(ER) 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. PRODUSENT(ER) AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG PRODUSENT(ER) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse på tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

Dynavax Gmbh
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

Navn og adresse til produsenten som er ansvarlig for batch release

Dynavax Gmbh
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I samsvar med artikkel 114 i direktiv 2001/83/EC, vil den offisielle batch releaseen gjennomføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utpekt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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/EC og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sende inn første PSUR for dette produktet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning 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 (EMA - 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 milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

1 ferdigfylt sprøyte uten nål
5 ferdigfylte sprøyter uten nål

1. LEGEMIDLETS NAVN

HEPLISAV B 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Hepatitt B-vaksine (rekombinant DNA, adjuvant)
For bruk på voksne

2. ERKLÆRING OM VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder:
20 mikrogram hepatitt B overflateantigen adjuvans med 3000 mikrogram CpG 1018 adjuvans.

3. LISTE OVER AKTUENTER

Natriumklorid
Dinatriumfosfat dodekahydrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjoner

4. FARMASØYTISK FORM OG INNHOLD

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
5 ferdigfylte sprøyter uten nål
1 ferdigfylt sprøyte uten nål

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær (IM) bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. ANDRE SPESIELLE ADVARSEL(ER), HVIS NØDVENDIG

8. UTLØPSDATO

UTL

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Må ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i den ytre esken for å beskytte mot lys.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DEPONERING AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALLSMATERIALER AVLEDES AV SLIKE LEGEMIDLER, HVIS DE ER EGNET

Kasseres i henhold til lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Dynavax Gmbh
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMRE

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

13. PARTINUMMER

PARTI

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR FORSYNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON I BRAILLE**

Begrunnelse for å ikke inkludere blindeskrift akseptert.

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE

2D-strekkode som bærer den unike identifikatoren inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGE LESBARE DATA

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett med ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

HEPLISAV B
20 mkg injeksjon
Hepatitt B-vaksine

2. ADMINISTRASJONSMETODE

IM

3. UTLØPSDATO

UTL

4. PARTINUMMER

PARTI

5. INNHOLD ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

HEPLISAV B 20 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Hepatitt B-vaksine (rekombinant DNA, adjuvant)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking. For å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan hjelpe ved å rapportere eventuelle bivirkninger du oppdager. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du mottar denne vaksinen, fordi det inneholder viktig informasjon til deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du må kanskje lese den igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, spør legen, <apotekeren> eller sykepleieren.
- Kontakt lege, <apoteker> eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

Hva finnes i dette pakningsvedlegget

1. Hva HEPLISAV B er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar HEPLISAV B
3. Hvordan HEPLISAV B gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer HEPLISAV B
6. Innholdet i pakningen og annen informasjon

1. Hva HEPLISAV B er og hva det brukes mot

HEPLISAV B er en vaksine til bruk hos voksne over 18 år for å beskytte mot infeksjon med hepatitt B-virus.

HEPLISAV B kan også beskytte mot hepatitt D, som kun kan forekomme hos personer med hepatitt B-infeksjon.

Hva er hepatitt B?

- Hepatitt B er en smittsom leversykdom, forårsaket av virus. Hepatitt B-virusinfeksjon kan forårsake alvorlige leverproblemer som "cirrhose" (arrdannelse i leveren) eller leverkreft.
- Noen personer som er infisert med hepatitt B-viruset blir bærere, noe som betyr at de kanskje ikke føler seg syke, men fortsetter å ha viruset i kroppen, og de kan fortsatt infisere andre mennesker.
- Sykdommen sprer seg med hepatitt B-viruset som kommer inn i kroppen gjennom kontakt med en infisert persons kroppsvæsker, slik som i vagina, blod, sæd eller spytt (salvia). En mor som er bærer av viruset kan også overføre viruset til barnet sitt ved fødselen.
- De viktigste tegnene på sykdommen inkluderer milde tegn på influensa (som hodepine, feber og føle seg veldig trøtt), mørk urin, blek avføring, gulning av hud og øyne (gulsott). Imidlertid vil noen personer med hepatitt B ikke se eller føler seg syke.

Hvordan HEPLISAV B fungerer

Når en person får HEPLISAV B-vaksinen, hjelper det kroppens naturlige forsvarssystem (immunsystem) med å produsere spesifikk beskyttelse (antistoffer) mot hepatitt B-viruset.

- HEPLISAV B inneholder en adjuvans, et stoff som forbedrer kroppens produksjon av antistoffer og gjør at beskyttelsen varer lenger.
- Det kreves to injeksjoner med HEPLISAV B for å gi full beskyttelse mot hepatitt B.
- HEPLISAV B brukes ikke til å behandle en person som allerede er infisert med hepatitt B-virus, inkludert personer som er infisert med hepatitt B-virus og har blitt bærere for infeksjon.

2. Hva du må vite før du mottar HEPLISAV B

Ikke motta HEPLISAV B:

- Hvis du er allergisk overfor noen av komponentene i denne vaksinen, inkludert gjær (listet opp i avsnitt 6). Tegn på en allergisk reaksjon kan inkludere kløende hud, utslett, kortpustethet og hevelse i ansiktet eller tungen.
- Hvis du har hatt en plutselig livstruende, allergisk reaksjon etter å ha mottatt HEPLISAV B tidligere.

HEPLISAV B skal ikke gis hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med din lege, <apoteker> eller sykepleier før vaksinasjon med HEPLISAV B.

Advarsler og forholdsregler

Snakk med legen, <apotekeren> eller sykepleieren før du mottar HEPLISAV B:

- Hvis du har allergier mot noen av komponentene i HEPLISAV B (se avsnitt 6).
- Dersom du har hatt noen helseproblemer etter at du har fått vaksine tidligere.
- Besvimelse kan forekomme etter, eller til og med før, enhver injeksjon. Derfor må du si fra til legen, <apotekeren> eller sykepleieren hvis du besvimte ved en tidligere injeksjon.
- Hvis du er syk med høy feber, vil legen, <apotekeren> eller sykepleieren utsette vaksinasjonen til du føler deg bedre. En mindre infeksjon, som forkjølelse, skal ikke være et problem, men legen, <apotekeren> eller sykepleieren vil avgjøre om du fortsatt kan vaksineres.

Hvis du får dialyse for et nyreproblem, eller hvis du har et svekket immunsystem, kan det hende at legen din må ta en blodprøve for å sjekke om vaksinasjonen har fungert godt nok til å beskytte deg mot hepatitt B.

HEPLISAV B beskytter deg ikke mot andre leverinfeksjoner som hepatitt A, C og E.

Som med enhver vaksine, kan det være at HEPLISAV B ikke beskytter alle som er vaksinert. Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, snakk med legen, apotekeren eller sykepleieren før du mottar HEPLISAV B.

Barn og ungdom

Siden HEPLISAV B ikke har blitt testet fullt ut hos unge mennesker under 18 år, skal det ikke brukes i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og HEPLISAV B

Rådfør deg med lege, apoteker eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler eller vaksiner.

Hvis HEPLISAV B gis samtidig som hepatitt B "immunglobuliner", vil legen, <apotekeren> eller sykepleieren sørge for at de to injiseres i forskjellige deler av kroppen for å gi umiddelbar, kortvarig beskyttelse mot hepatitt B-infeksjon.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om HEPLISAV B skilles ut i brystmelk. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Snakk med legen eller sykepleieren din om du bør avslutte ammingen eller avstå fra HEPLISAV B-vaksinasjon, og ta hensyn til fordelene ved amming for barnet ditt og fordelene ved vaksinasjon for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trøtt eller få hodepine etter å ha fått HEPLISAV B. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

HEPLISAV B inneholder natrium

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

3. Hvordan HEPLISAV B gis

Legen, <apotekeren> eller sykepleieren vil gi HEPLISAV B som en injeksjon i en muskel, vanligvis i overarmen.

For voksne er vaksinasjonsforløpet 2 injeksjoner:

- Den første injeksjonen på en dato avtalt med legen eller sykepleieren.
- Den andre injeksjonen 1 måned etter den første injeksjonen.

For voksne med et nyreproblem, inkludert de som får hemodialyse, er vaksinasjonsforløpet 4 injeksjoner:

- Den første injeksjonen på en dato avtalt med legen eller sykepleieren din.
- Den andre injeksjonen 1 måned etter den første injeksjonen.
- Den tredje injeksjonen 2 måneder etter den første injeksjonen
- Den fjerde injeksjonen 4 måneder etter den første injeksjonen

Legen din vil fortelle deg om du i framtiden trenger ekstra injeksjoner eller «boosterdose»-.

Hvis du glemmer et returbesøk for å få HEPLISAV B

Snakk med legen din og avtal et nytt besøk.

Sørg for at du fullfører injeksjonene, ellers kan det være at du ikke er helt beskyttet. Når du har fått den første injeksjonen med HEPLISAV B, må følgende injeksjon(er) også være HEPLISAV B (ikke en annen type hepatitt B-vaksine).

4. Mulige bivirkninger

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

Bivirkninger som forekom under kliniske studier med HEPLISAV B var som følger:

Alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne (kan berøre opptil 1 av 10 000 personer)

Du bør søke umiddelbar behandling hvis du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

Tegnene kan omfatte: hevelse i ansiktet, lavt blodtrykk, pustevansker, bevissthetstap, feber, leddstivhet og hudutslett. Slike reaksjoner starter vanligvis veldig kort tid etter injeksjon.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Muskelverk
- Føler deg trøtt (fatigue)
- Smerte på stedet der injeksjonen ble gitt
- Føler deg uvel (ubehag)

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Hevelse eller rødhet på stedet der injeksjonen ble gitt
- Feber

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Føle seg uvel (kvalme)
- Kvalme (oppkast)
- Diaré
- Magesmerter
- Allergiske reaksjoner (elveblest, utslett og kløe)
- Kløe på injeksjonsstedet

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Svimmelhet
- Prikking og stikking

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege, <apoteker> eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette inkluderer mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å rapportere bivirkninger kan du bidra til å gi mer informasjon om sikkerheten til dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer HEPLISAV B

Oppbevar denne vaksinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne vaksinen etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Må ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør <apotekeren> din om hvordan du skal kaste medisiner du ikke lenger bruker. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og annen informasjon

Sammensetning av HEPLISAV B

En dose (0,5 ml) inneholder:

Aktive stoffer:

Hepatitt B overflateantigen (HBsAg)^{1,2} 20 mikrogram

¹Adjuvansert med 3000 mikrogram CpG 1018 adjuvans, et 22-mer immunstimulatorisk sekvensligonukleotid

²Produsert i gjærceller (*Hansenula polymorpha*) ved rekombinant DNA-teknologi
Substans CpG 1018 er inkludert i denne vaksinen som adjuvans. Adjuvanser er stoffer som er inkludert i visse vaksiner for å akselerere, forbedre og/eller forlenge de beskyttende effektene av vaksinen.

Andre innholdsstoffer er:

- natriumklorid
- dinatriumfosfat dodekahydrat
- natriumdihydrogenfosfat dihydrat
- polysorbat 80 (E 433)
- vann til injeksjoner

Hvordan HEPLISAV B ser ut og innholdet i pakningen

HEPLISAV B er en klar til lett melkeaktig, fargeløs til svakt gul væske til injeksjon i ferdigfylt sprøyte.

HEPLISAV B er tilgjengelig i pakninger med 1 og 5 ferdigfylte sprøyter uten nål.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelse og produsent

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

For all informasjon om dette legemiddelet, kontakt de lokale representantene for innehaveren av markedsføringsautorisasjonen:

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/Sími/Puh:
+49 211 758450

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {{MM/ÅÅÅÅ}}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell:

HEPLISAV B:

- er en klar til svakt opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning og skal i hovedsak være fri for synlige partikler. Forkast hvis innholdet ikke synes å være slik.
- skal injiseres intramuskulært (IM) i deltamuskelregionen i overarmen.
- skal ikke administreres i glutealregionen (rumpe).
- skal ikke administreres intravenøst, subkutan eller intradermalt.
- skal ikke gis til personer med overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
- skal ikke gis til forsøkspersoner som lider av akutt alvorlig febril sykdom. Tilstedeværelse av en mindre infeksjon som forkjølelse, er ikke en kontraindikasjon for immunisering.
- må ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Som med alle injiserbare vaksiner, bør hensiktsmessig medisinsk behandling være lett tilgjengelig i tilfelle sjeldne anafylaktiske reaksjoner etter administrering av HEPLISAV B.

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