

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEPLISAV B 20 micrograme soluție injectabilă în seringă preumplută
Vaccin anti-hepatitic B (ADN recombinant, cu adjuvant)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză (0,5 ml) conține:

Antigen de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs)^{1,2} 20 micrograme

¹Conține ca adjuvant 3000 micrograme de citozină fosfat-guanină (CpG) 1018, un oligonucleotid fosforotioat (PS-ODN) de tip 22-mer care conține secvențe CpG nemetilate similare cu cele ADN-ului microbial

²Produs pe celule de drojdie (*Hansenula polymorpha*) prin tehnologia ADN recombinant

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție de la limpede la ușor opalescentă, de la incoloră la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

HEPLISAV B este indicat pentru imunizarea activă împotriva infecției cu virusul hepatitei B (VHB) provocate de toate subtipurile cunoscute de virus al hepatitei B la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizarea HEPLISAV B trebuie să respecte recomandările oficiale.

Este de așteptat ca imunizarea cu HEPLISAV B să prevină și hepatita D, deoarece hepatita D (provocată de agentul delta) nu survine în absența infecției cu virusul hepatitei B.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Vaccinul este administrat intramuscular.

Vaccinarea primară:

Adulți: două doze a câte 0,5 ml: o doză inițială urmată de o a doua doză la distanță de 1 lună.

Adulți cu insuficiență renală severă (RFG_e <30 ml/minut), inclusiv pacienți hemodializați: Patru doze de 0,5 ml fiecare: o doză inițială urmată de o a doua doză peste 1 lună, o a treia doză la 2 luni după doza inițială și o a patra doză la 4 luni după doza inițială.

Doza de rapel

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel. La subiecții imunocompromiși sau cu insuficiență renală cronică poate fi necesară o doză de rapel. O doză de rapel de 0,5 ml trebuie administrată atunci când nivelurile anticorpilor scad sub cele recomandate. Vezi pct. 4.4.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei. Vezi pct. 5.1.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea HEPLISAV B la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

HEPLISAV B se injectează intramuscular (IM) în regiunea deltoidiană. Injectarea în regiunea gluteală (fesieră) trebuie evitată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacție alergică severă, cum ar fi anafilaxie, după administrarea anterioară a unei doze din orice vaccin împotriva infecției cu virusul hepatitei B.

Hipersensibilitate la drojdie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

HEPLISAV B nu trebuie administrat intravenos, subcutanat sau intradermic.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul farmacologic și monitorizarea adecvate trebuie să fie disponibile în cazul apariției reacțiilor anafilactice rare după administrarea vaccinului.

Ca și în cazul altor vaccinuri, administrarea HEPLISAV B trebuie amânată la subiecții care suferă de afecțiuni febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore nu reprezintă o contraindicație pentru imunizare.

Sincopa (leșinul) poate surveni după sau chiar înainte de orice vaccinare ca răspuns psihogen la injectarea cu ac. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice cum ar fi tulburări de vedere tranzitorii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Este important să existe proceduri pentru evitarea vătămarilor.

Ca în cazul oricărui vaccin, este posibil să nu apară un răspuns imun de protecție la toate persoanele vaccinate.

Din cauza perioadei de incubație lungi a hepatitei B, este posibil ca la momentul imunizării să fie prezentă o infecție VHB nerecunoscută. Este posibil ca în asemenea cazuri HEPLISAV B să nu prevină infecția cu VHB.

HEPLISAV B nu va preveni infecția provocată de alți agenți patogeni cu tropism hepatic cum ar fi virusul hepatitei A, hepatitei C și hepatitei E.

Datele privind răspunsul imun la HEPLISAV B la persoanele care nu au prezentat un răspuns imun de protecție la alt vaccin împotriva hepatitei B sunt foarte limitate.

Imunodeficiență

Persoanele imunocompromise ar putea avea un răspuns imun redus la HEPLISAV B. Datele disponibile privind persoanele imunocompromise sunt foarte limitate. Se va acorda atenție pentru a se asigura menținerea unui nivel protector de anticorpi așa cum este definit în recomandările și ghidurile naționale. Vezi pct. 4.2.

Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice sau cu infecție HIV sau purtători de hepatită C nu trebuie excluși de la vaccinarea anti-hepatită B. Vaccinul se poate recomanda, deoarece infecția cu VHB poate fi severă la acești pacienți: astfel, necesitatea vaccinării cu HEPLISAV B trebuie evaluată de către medic, de la caz la caz.

Insuficiență renală

Deoarece pacienții cu boală renală cronică (BRC) aflați în pre-hemodializă sau dializați au cu precădere risc de expunere la VHB și un risc mai mare de infectare cronică, se va acorda atenție pentru a se asigura menținerea unui nivel protector de anticorpi așa cum este definit în recomandările și ghidurile naționale. Vezi pct. 4.2.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Întrucât nu există date privind administrarea concomitentă a HEPLISAV B cu alte vaccinuri, utilizarea concomitentă a HEPLISAV B cu alte vaccinuri nu este recomandată.

Administrarea concomitentă de HEPLISAV B cu imunoglobulină specifică anti-hepatită B (Ig HB) nu a fost studiată. Cu toate acestea, în situațiile în care HEPLISAV B este administrat cu o doză standard de Ig HB, acestea trebuie administrate în locuri distincte de injectare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea vaccinului HEPLISAV B la femeile gravide sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere cu relevanță la om (vezi pct. 5.3).

Vaccinarea în timpul sarcinii se va efectua dacă raportul individual risc-beneficiu depășește riscurile fetale potențiale.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă HEPLISAV B se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați .

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la vaccinarea cu HEPLISAV B având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul vaccinării pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectul HEPLISAV B asupra fertilității la om sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

HEPLISAV B poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse“ (cum ar fi starea de rău) pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Profilul de siguranță din studiile clinice se bazează pe date provenite de la 9365 de subiecți monitorizați în 3 studii pivot.

În două studii, 3777 dintre cei 9365 de subiecți au fost monitorizați pentru depistarea reacțiilor locale și sistemice post-injectare folosind jurnale timp de 7 zile începând cu ziua vaccinării. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost reacții post-injectare cum ar fi durere la locul administrării injectiei, cefalee, stare generală de rău, oboseală și mialgie.

Profilul de reactogenitate al HEPLISAV B la 119 subiecți dializați a fost în general comparabil cu cel observat la subiecții sănătoși.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$);

Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

Foarte rare: ($< 1/10000$).

În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee ¹
	Rare	Amețeli
	Rare	Parestezie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie ¹
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Stare generală de rău ¹ , oboseală ¹ , durere la locul injectării ¹
	Frecvente	Edem la locul injectării, eritem la locul injectării, febră ¹
	Mai puțin frecvente	Prurit la locul injectării ²
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Simptome gastrointestinale ³
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate ⁴
	Foarte rare	Anafilaxie ²

1. Reacții adverse locale și sistemice colectate folosind jurnalele.
2. Reacții adverse raportate după punerea pe piață.
3. Include termenii preferați individuali greață, vărsături, diaree și durere abdominală.
4. Include termenii preferați individuali urticarie, prurit și erupție cutanată tranzitorie.

Informații suplimentare la grupe speciale de pacienți

Datele de siguranță sunt limitate pentru adulți imunocompromiși, adulți vaccinați anterior pentru hepatită B și adulți cu insuficiență renală cronică, de exemplu pacienți hemodializați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață. Evenimentele adverse raportate în urma supradozajului au fost similare cu cele raportate în timpul administrării uzuale a vaccinului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri, Vaccinuri virale, Vaccin anti-hepatitic, codul ATC: J07BC01

Mecanism de acțiune

HEPLISAV B este alcătuit din antigen de suprafață al virusului hepatitei B recombinant și adjuvantul CpG 1018, care este o secvență imunostimulatoare de PS-ODN de tip 22-mer.

HEPLISAV B induce anticorpi specifici împotriva AgHBs (anti-HBs).

Acțiunile biologice ale CpG 1018 se manifestă la nivel local la locul injectării și al ganglionilor limfatici drenanți. Adjuvantul CpG 1018 din componența HEPLISAV B are următoarele efecte: (1) activează celulele dendritice plasmocitoide (CDp) prin intermediul receptorului 9 toll-like cu rol de recunoaștere a tiparelor; (2) transformă CDp în celule prezentatoare de antigen extrem de eficiente care prezintă AgHBs procesat celulelor T CD4+ și (3) promovează diferențierea celulelor T de tip Th1 prin sinteza de IFN-alfa și IL-12. Această activare duce la un răspuns prin anticorpi înalt și susținut, cel mai probabil datorat generării rapide a unui număr mare de plasmocite care secretă anti-HBs și de celule B și T cu memorie specifice AgHBs.

Răspunsurile imune la HEPLISAV B

Nu s-au efectuat studii de eficacitate deoarece s-a aplicat un marker imun bine stabilit al protecției la răspunsul imun (concentrația anti-HBs ≥ 10 mUI/ml se corelează cu protecție împotriva infecției provocate de VHB). Imunogenitatea HEPLISAV B a fost evaluată în 3 studii clinice intervenționale de fază 3, multicentrice, randomizate, cu control activ, mascate pentru observator (HBV-10 cu randomizare în raport 3:1, HBV-16 cu randomizare în raport 4:1 și HBV-23 cu randomizare 2:1) incluzând 9365 de adulți cu vârsta între 18 și 70 de ani cărora li s-a administrat HEPLISAV B și 3867 de adulți cărora li s-a administrat vaccinul antihepatitic B comparator (Engerix-B AgHBs 20 mcg). HEPLISAV B a fost administrat în schema cu 2 doze la luna 0 și luna 1, iar Engerix-B a fost administrat folosind schema cu 3 doze la 0, 1 și 6 luni.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între brațele de tratament în ceea ce privește vârsta, sexul, rasa, originea etnică și indicele de masă corporală (IMC). În analiza cumulată care a inclus toate cele 3 studii, vârsta medie a fost de 49,3 și 49,4 în brațul cu HEPLISAV B și, respectiv, în cel cu Engerix-B și au existat 50,8 % și 51,5 % participante de sex feminin care au primit HEPLISAV B și, respectiv, Engerix-B.

Studiile au evaluat ratele de seroprotecție (RSP: proporția de persoane vaccinate ale căror titruri de anticorpi anti-HBs au fost ≥ 10 mUI/ml după vaccinare) după a doua doză de HEPLISAV B comparativ cu cele înregistrate după a treia doză de Engerix-B. RSP și valoarea maximă a mediei geometrice a concentrației (MGC) după o schemă cu 2 doze de HEPLISAV B au fost semnificativ statistic mai mari decât după o schemă cu 3 doze de Engerix-B (limita inferioară a intervalului de încredere 95 % pentru diferența dintre RSP între HEPLISAV B și Engerix-B a fost mai mare de 0 %; limita inferioară a intervalului de încredere 95 % pentru raportul corespunzător MGC între HEPLISAV B și Engerix-B a fost mai mare de 1,0) în toate cele 3 studii (Tabelul 1, Tabelul 2).

Tabelul 1 Comparatie a ratelor de seroprotecție între HEPLISAV B și Engerix-B la săptămânile cu valori maxime în studiile cumulate HBV-23, HBV-16 și HBV-10 (populația mITT)

HEPLISAV B			Engerix-B			Diferență
N	n	RSP (%) (ÎI 95 %)	N	n	RSP (%) (ÎI 95 %)	(HEPLISAV B – Engerix-B) (ÎI 95 %)
8701	8327	95,7 (95,3 – 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 – 80,8)	16,2 (14,8 – 17,6)

N = număr de subiecți evaluabili; n = număr de subiecți cu seroprotecție; RSP = rată de seroprotecție, ÎI = interval de încredere.

Seroprotecția este definită drept anti-HBs ≥ 10 mUI/ml.

Comparatia pentru săptămâna cu valori maxime se referă la HEPLISAV B la săptămâna 24 și Engerix-B la săptămâna 28. Intervalele de încredere corespunzătoare ratelor de seroprotecție sunt calculate folosind metoda Clopper-Pearson bidirecțională.

Intervalul de încredere corespunzător diferenței dintre grupurile de tratament este calculat folosind metoda Miettinen-Nurminen fără stratificare.

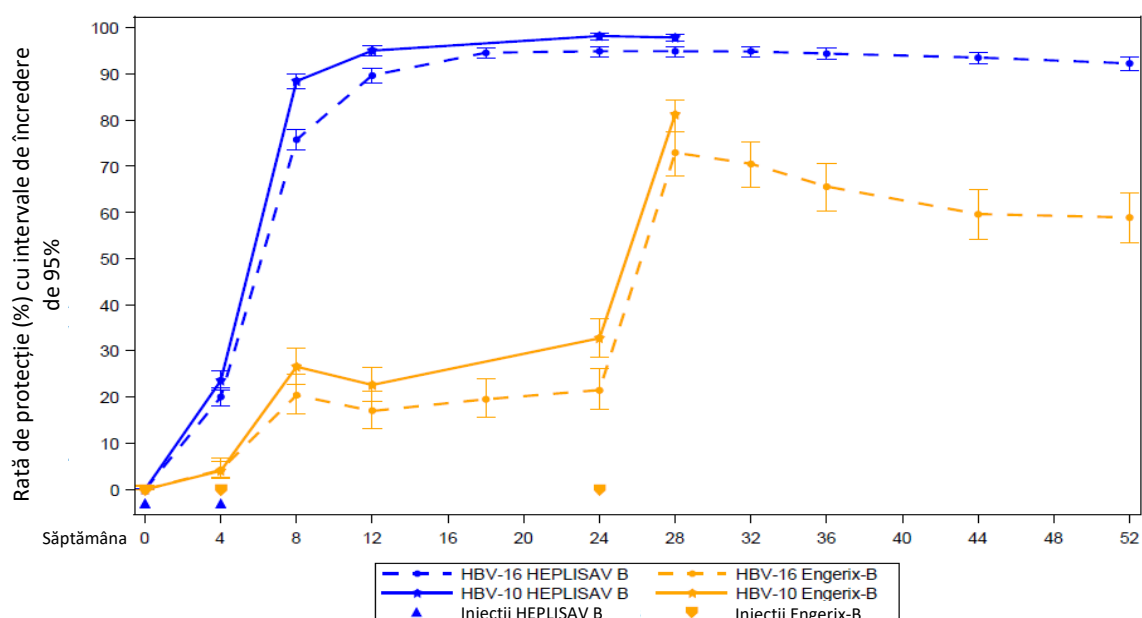
Tabelul 2 **Comparație a mediei geometrice a concentrațiilor anti-HBs la săptămânile cu valori maxime între HEPLISAV B și Engerix-B în studiile cumulate HBV-23, HBV-16 și HBV-10 (populația mITT)**

HEPLISAV B		Engerix-B		Raportul MGC
N	MGC (Î 95 %)	N	MGC (Î 95 %)	(HEPLISAV B / Engerix-B) (Î 95 %)
8701	329,1 (317,1 – 341,5)	3642	262,3 (236,4 – 291,1)	1,3 (1,1 – 1,4)

Săptămâna cu valori maxime pentru HEPLISAV B este săptămâna 24. Săptămâna cu valori maxime pentru Engerix-B este săptămâna 28.

Rezultatele referitoare la RSP au fost colectate la fiecare vizită din studiu în două dintre studiile pivot, HBV-10 (săptămânile 4-28) și HBV-16 (săptămânile 4-52). HEPLISAV B a indus RSP semnificativ mai mari comparativ cu Engerix-B la toate vizitele din ambele studii (Figura 1).

Figura 1 **Rate de seroprotecție în funcție de vizită în studiile HBV-16 și HBV-10 (populație per protocol)**



În toate cele trei studii, RSP induse de HEPLISAV B au fost semnificativ statistic mai mari decât cele induse de Engerix-B la adulții mai înaintați în vârstă, la bărbați, persoane obeze, fumători și subiecți cu diabet zaharat tip 2 (Tabelul 3).

Tabelul 3 **Comparație a ratelor de seroprotecție între HEPLISAV B și Engerix-B la săptămânile cu valori maxime în funcție de categorie în studiile cumulate HBV-23, HBV-16 și HBV-10 (populația mITT)**

Categorie	HEPLISAV B			Engerix-B			Diferență (HEPLISAV B – Engerix-B) (Î 95 %)
	N	n	RSP (%) (Î 95 %)	N	n	RSP (%) (Î 95 %)	
Total subiecți	8701	8327	95,7 (95,3 – 96,1)	3643	2898	79,5 (78,2 – 80,8)	16,2 (14,8 – 17,6)
Categorii de vârstă (ani)							
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)
Sexul							
Masculin	4274	4055	94,9 (94,2 – 95,5)	1765	1361	77,1 (75,1 – 79,1)	17,8 (15,7 – 19,9)
Feminin	4427	4272	96,5 (95,9 – 97,0)	1878	1537	81,8 (80,0 – 83,6)	14,7 (12,9 – 16,5)
Categorie IMC							
< 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)
Statusul de fumător							
Fumător	2634	2538	96,4 (95,6 – 97,0)	1130	852	75,4 (72,8 – 77,9)	21,0 (18,4 – 23,6)
Nefumător	6067	5789	95,4 (94,9 – 95,9)	2513	2046	81,4 (79,8 – 82,9)	14,0 (12,4 – 15,7)
Statusul diabetului de tip 2 și categoria de vârstă (ani)							
Cu DT2	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)

DT2 = diabet zaharat tip 2; Î = interval de încredere; IMC = indice de masă corporală; N = număr de subiecți evaluabili; n = număr de subiecți cu seroprotecție; RSP = rată de seroprotecție.

Seroprotecția este definită drept anti-HBs = 10 mUI/ml.

Comparația pentru săptămâna cu valori maxime se referă la HEPLISAV B la săptămâna 24 și Engerix-B la săptămâna 28.

Intervalele de încredere corespunzătoare ratelor de seroprotecție sunt calculate folosind metoda Clopper-Pearson bidirecțională.

Intervalul de încredere corespunzător diferenței dintre grupurile de tratament este calculat folosind metoda Miettinen-Nurminen fără stratificare

Hemodializă

Într-un studiu de fază 1, în regim deschis, cu braț unic, multicentric, efectuat la 119 adulți hemodializați cu boală renală în stadiu terminal, participanților li s-a administrat o schemă de tratament cu 4 doze de HEPLISAV B la 0, 1, 2 și 4 luni. Vârsta medie a fost de 59,9 ani și 60,5% dintre participanți au fost bărbați, iar 39,5% femei.

Analiza primară a evaluat RSP la 5 luni după prima doză de HEPLISAV B la 75 de participanți cărora li s-au administrat toate cele 4 doze de HEPLISAV B. RSP a fost de 89,3% (interval de încredere [Î] 95%: 80,1%, 95,3%). În analizele secundare, 81,3% (Î 95%: 70,7%, 89,4%) dintre subiecți au avut o concentrație a anticorpilor anti-HBs ≥100 mUI/ml. Concentrația medie geometrică a anticorpilor anti-HBs a fost de 1061,8 mUI/ml (Î 95%: 547,2, 2060,2).

Într-un studiu de fază 3, randomizat, cu medicație cunoscută, multicentric efectuat la 116 subiecți adulți cu BRC dependentă de hemodializă care nu prezentaseră răspuns la vaccinarea anterioară împotriva hepatitei B, participanții au primit o schemă de rapel cu 1 doză de HEPLISAV B sau Fendrix sau o doză dublă de rapel de Engerix-B.

RSP la săptămâna 4 în grupul HEPLISAV B (42,1 % n = 16/38) a fost mai mare decât RSP în grupul Engerix-B (18,9 %, n = 7/37) și în grupul Fendrix (29,3 %, n = 12/41). La 12 săptămâni, RSP a fost 24,3 % (n = 9/37) în grupul HEPLISAV B, 13,9 % (n = 5/36) în grupul Engerix-B și 26,8 % (n = 11/41) în grupul Fendrix.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu HEPLISAV B la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea infecției cu virusul hepatitei B (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale antigenului de suprafață al hepatitei B utilizat în HEPLISAV B nu au fost evaluate.

Insuficiență renală

Adjuvantul CpG 1018 este eliminat din plasmă în interval de 24 de ore la adulți cu insuficiență renală după o doză unică de 3000 micrograme. Nu este necesară ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doză unică și după doze repetate (inclusiv tolerabilitatea locală) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- clorură de sodiu
- fosfat disodic dodecahidrat
- dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
- polisorbat 80 (E 433)
- apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvanți, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml de soluție în seringă preumplută (sticlă tip I) cu dop (amestec de cauciuc sintetic izopren-bromobutil) și piston cu opritor (cauciuc clorobutilic). Dopul vârfului și opritorul seringii preumplute nu conțin latex din cauciuc natural.

Ambalaje cu 1 și 5 seringi preumplute fără ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

HEPLISAV B este un lichid de la limpede la ușor opalescent, de la incolor la ușor gălbui și nu trebuie să conțină particule vizibile. A nu se administra în cazul în care are alt aspect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web al Agenției Europene pentru Medicamente.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

1 seringă preumplută fără ac
Cutie cu 5 seringi preumplute fără ac

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HEPLISAV B
20 mcg injecție
Vaccin anti-hepatitic B

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză (0,5 ml) conține:
20 micrograme antigen de suprafață al hepatitei B în combinație cu 3000 micrograme adjuvant de tip CpG 1018.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

clorură de sodiu
fosfat disodic dodecahidrat
dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
polisorbat 80
apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
5 seringi preumplute fără ac
1 seringă preumplută fără ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (IM)
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germany

12. NUMĂRELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii preumplute

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

HEPLISAV B
20 mcg injecție
Vaccin anti-hepatitic B

2. MODUL DE ADMINISTRARE

IM

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (0,5 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

HEPLISAV B 20 microgramesoluție injectabilă în seringă preumplută Vaccin anti-hepatitic B (ADN recombinant, cu adjuvant)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale.
-
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este HEPLISAV B și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze HEPLISAV B
3. Cum se administrează HEPLISAV B
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează HEPLISAV B
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este HEPLISAV B și pentru ce se utilizează

HEPLISAV B este un vaccin care se utilizează la adulți cu vârsta de 18 ani și peste pentru a proteja împotriva infecției cu virusul hepatitei B.

HEPLISAV B poate să ofere protecție și împotriva hepatitei D, care poate apărea numai la persoanele care au hepatită B.

Ce este hepatita B?

- Hepatita B este o boală infecțioasă a ficatului, provocată de un virus. Infecția cu virusul hepatitei B poate provoca probleme grave ale ficatului cum ar fi „ciroza” (cicatrizare în ficat) sau cancer de ficat.
- Unele persoane infectate cu virusul hepatitei B devin purtătoare, ceea ce înseamnă că este posibil să nu se simtă bolnave, însă continuă să aibă virusul în organism și să infecteze în continuare alte persoane.
- Boala se răspândește prin intrarea virusului hepatitei B în organism prin contactul cu lichidele corporale ale unei persoane infectate, cum ar fi cele din vagin, sângele, sperma sau scuipatul (saliva). O mamă care este purtătoare a virusului poate, de asemenea, să îl transmită copilului la naștere.

- Principalele semne ale bolii sunt semne ușoare de gripă (cum ar fi durere de cap, febră și senzație de oboseală intensă), urină închisă la culoare, scaune (fecale) deschise la culoare, îngălbenirea pielii și ochilor (icter). Cu toate acestea, unele persoane cu hepatită B nu arată sau nu se simt rău.

Cum acționează HEPLISAV B

Când o persoană primește vaccinul HEPLISAV B, acesta ajută sistemul natural de apărare al organismului (sistemul imunitar) să producă protecție specifică (anticorpi) împotriva virusului hepatitei B.

- HEPLISAV B conține un adjuvant, o substanță care îmbunătățește producția de anticorpi în organism și care prelungește durata protecției.
- Este necesară o cură de două injecții de HEPLISAV B pentru a oferi protecție completă împotriva hepatitei B.
- HEPLISAV B nu se utilizează pentru a trata o persoană care este deja infectată cu virusul hepatitei B, inclusiv persoanele infectate cu virusul hepatitei B și care au devenit purtători ai infecției.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze HEPLISAV B

Nu trebuie să vi se administreze HEPLISAV B:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui vaccin, inclusiv drojdie (enumerate la pct. 6). Semnele unei reacții alergice pot fi mâncărime a pielii, erupție pe piele trecătoare, scurtarea respirației și umflarea feței sau limbii;
- dacă ați avut o reacție alergică bruscă și care a pus în pericol viața după administrarea HEPLISAV B în trecut.

Nu trebuie să se administreze HEPLISAV B dacă vi se aplică oricare dintre situațiile menționate mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale înainte de vaccinarea cu HEPLISAV B.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze HEPLISAV B, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale:

- dacă aveți orice alergii la oricare dintre componentele HEPLISAV B (vezi pct. 6);
- dacă ați avut orice probleme de sănătate după ce vi s-a administrat un vaccin în trecut;
- leșinul se poate produce după sau chiar înainte de orice injecție. De aceea, spuneți medicului, <farmacistului> sau asistentei medicale dacă ați leșinat în trecut la administrarea unei injecții;
- dacă sunteți bolnav și aveți febră mare, medicul dumneavoastră, <farmacistul> sau asistenta medicală va amâna vaccinarea până vă simțiți mai bine. O infecție ușoară cum este o răceală nu ar trebui să fie o problemă, însă medicul dumneavoastră, <farmacistul> sau asistenta medicală va decide dacă vi se poate administra totuși vaccinul.

Dacă faceți dializă pentru o problemă a rinichilor sau dacă aveți un sistem imunitar slăbit ar putea fi necesar ca medicul dumneavoastră să facă o analiză de sânge pentru a verifica dacă vaccinarea a funcționat destul de bine pentru a vă proteja împotriva hepatitei B.

HEPLISAV B nu vă protejează împotriva altor infecții ale ficatului cum ar fi hepatita A, C și E.

Ca în cazul oricărui alt vaccin, este posibil ca HEPLISAV B să nu protejeze toate persoanele care sunt vaccinate.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vi se aplică vreuna dintre situațiile de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale înainte de a vi se administra HEPLISAV B.

Copii și adolescenți

Deoarece HEPLISAV B nu a fost testat pe îndelete la persoane tinere cu vârsta sub 18 ani, nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă.

HEPLISAV B împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente sau vaccinuri.

Dacă HEPLISAV B se administrează în același timp cu o injecție de „imunoglobuline” caracteristice hepatitei B, care s-ar administra pentru a oferi protecție imediată, pe termen scurt împotriva hepatitei B, medicul dumneavoastră, <farmacistul> sau asistenta medicală se va asigura că cele două sunt injectate în zone diferite ale corpului.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest vaccin.

Nu se cunoaște dacă HEPLISAV B se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau să vă abțineți de la vaccinarea cu HEPLISAV B având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul vaccinării pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit sau să aveți durere de cap după administrarea HEPLISAV B. În această situație, nu conduceți vehicule sau nu utilizați unelte sau utilaje.

HEPLISAV B conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează HEPLISAV B

Medicul dumneavoastră, <farmacistul> sau asistenta medicală vă va administra HEPLISAV B ca injecție în mușchi, de obicei în partea superioară a brațului.

Pentru adulți, cura de vaccinare este de 2 injecții:

- prima injecție la o dată convenită cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală;
- a doua injecție după 1 lună de la prima injecție.

Pentru adulții cu probleme ale rinichilor, inclusiv cei hemodializați, cura de vaccinare este de 4 injecții:

- prima injecție la o dată convenită cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală;
- a doua injecție după 1 lună de la prima injecție;
- a treia injecție la 2 luni după a doua injecție;
- a patra injecție la 4 luni după a treia injecție.

Medicul vă va spune dacă aveți nevoie de injecții suplimentare sau „de rapel” în viitor.

Dacă uitați să reveniți pentru administrarea HEPLISAV B

Adresați-vă medicului dumneavoastră și programați altă vizită.

Asigurați-vă că vi se administrează toate injecțiile sau este posibil să nu fiți protejat în totalitate. După ce vi s-a administrat prima injecție de HEPLISAV B, următoarea(ele) injecție(i) trebuie să fie tot cu HEPLISAV B (nu cu alt tip de vaccin împotriva hepatitei B).

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse care au apărut în studiile clinice intervenționale cu HEPLISAV B au fost următoarele:

Reacții adverse grave

Foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000)

Trebuie să solicitați tratament imediat în cazul în care vă confrunțați cu orice semne de reacție alergică gravă.

Semnele pot fi: umflarea feței, scăderea tensiunii arteriale, respirație dificilă, pierderea cunoștinței, febră, rigiditatea articulațiilor și erupție pe piele trecătoare. De obicei, astfel de reacții încep foarte devreme după injectare.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Durere de cap
- Dureri musculare
- Senzație de oboseală
- Durere la locul administrării injecției
- Stare de rău (stare generală de rău)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Umflare sau roșeață la locul administrării injecției
- Febră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Senzație de rău (greață)
- Stare de rău (vărsături)
- Diaree
- Dureri abdominale (de burtă)
- Reacții alergice (urticarie, erupție cutanată tranzitorie și mâncărime)
- Mâncărime la locul de administrare a injecției

Rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000)

- Amețeli
- Senzație de furnicături și înțepături

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, <farmacistului> sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează HEPLISAV B

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține HEPLISAV B

Fiecare doză (0,5 ml) conține:

Substanțe active:

Antigen de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs) ^{1,2}	20 micrograme
--	---------------

¹Conține ca adjuvant 3 000 micrograme CpG 1018, o secvență oligonucleotidică imunostimulatoare 22-mer

²Produs pe celule de drojdie (*Hansenula polymorpha*) prin tehnologia ADN recombinant
Substanța CpG 1018 este inclusă în acest vaccin ca adjuvant. Adjuvanții sunt substanțe incluse în anumite vaccinuri pentru a accelera, îmbunătăți și/sau prelungi efectele protectoare ale vaccinului.

Celelalte ingrediente sunt:

- clorură de sodiu;
- fosfat disodic dodecahidrat;
- dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat;
- polisorbat 80 (E 433);
- apă pentru preparate injectabile.

Cum arată HEPLISAV B și conținutul ambalajului

HEPLISAV B este un lichid de la limpede la ușor lăptos, de la incolor la ușor gălbui pentru injectare în seringă preumplută.

HEPLISAV B este disponibil în ambalaje cu 1 și 5 seringi preumplute fără ace.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Germania

Pentru orice informații privind acest medicament, vă rugăm să îl contactați pe reprezentatul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Germania

Bavarian Nordic A/S

Tel: +49 89 26200980

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

HEPLISAV B:

- este o soluție de la limpede la ușor opalescentă, de la incoloră la ușor gălbuie și nu trebuie să conțină particule vizibile. A se arunca în cazul în care conținutul are alt aspect;
- trebuie injectat intramuscular (IM) în regiunea deltoidiană a părții superioare a brațului;
- nu se va administra în regiunea gluteală (fesieră);
- nu se va administra intravenos, subcutanat sau intradermic;
- nu se administrează persoanelor cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- nu se administrează persoanelor cu afecțiune febrilă acută severă. Prezența unei infecții minore cum este o răceală nu reprezintă o contraindicație pentru imunizare;
- nu se va amesteca cu niciun alt vaccin în aceeași seringă.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, tratamentul medical adecvat trebuie să fie disponibil în cazul apariției reacțiilor anafilactice rare după administrarea HEPLISAV B.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.