

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Hepatit B-vaccin (rekombinant DNA, med adjuvans)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Hepatit B-ytantigen (HBsAg)^{1,2} 20 mikrogram

¹Adjuvanterat med 3 000 mikrogram cytidin-fosfat-guanosin (CpG) 1018-adjuvans, en 22-mer fosfortioatoligonukleotid (PS-ODN) bestående av mikrobiella DNA-liknande ometylerade CpG-motiv

²Producerat i jästceller (*Hansenula polymorpha*) genom rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Klar till lätt opaliserande, färglös till något gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

HEPLISAV B är avsett för aktiv immunisering mot hepatit B-virusinfektion (HBV) som orsakas av alla kända subtyper av hepatit B-virus hos vuxna som är 18 år och äldre.

Användning av HEPLISAV B ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

Det kan förväntas att hepatit D också kommer att förebyggas av immunisering med HEPLISAV B eftersom hepatit D (orsakas av deltaagens) inte uppstår i frånvaro av infektion med hepatit B.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Vaccinet administreras intramuskulärt.

Grundvaccination:

Vuxna: Två doser på 0,5 ml var: en första dos följd av en andra dos 1 månad senare.

Vuxna med svårt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min), inklusive patienter som genomgår hemodialys: Fyra doser på 0,5 ml vardera: en första dos följd av en andra dos 1 månad senare, en tredje dos 2 månader efter den första dosen och en fjärde dos 4 månader efter den första dosen.

Boosterdos

Behovet av en boosterdos har inte fastställts. Personer med nedsatt immunförsvar eller med kronisk njursvikt kan behöva en boosterdos. En boosterdos på 0,5 ml ska ges när antikropps nivåer sjunker under rekommenderade nivåer. Se avsnitt 4.4.

Äldre population

Ingen dosjustering krävs. Se avsnitt 5.1.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för HEPLISAV B har inte fastställts för barn under 18 års ålder. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

HEPLISAV B ska injiceras intramuskulärt (i.m.) i deltoideusregionen. Injektion i glutealregionen (sittmuskeln) ska undvikas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig allergisk reaktion, t.ex. anafylaxi, efter en tidigare dos med ett hepatit B-vaccin.

Överkänslighet mot jäst.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

HEPLISAV B ska inte administreras intravenöst, subkutant eller intradermalt.

Som med alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas i beredskap då sällsynta fall av anafylaktisk reaktion till följd av administreringen av vaccinet kan förekomma.

Liksom för andra vacciner bör administreringen av HEPLISAV B skjutas upp hos patienter som lider av akut allvarlig febersjukdom. Närvaron av en mindre infektion är dock ingen kontraindikation för immunisering.

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller t.o.m. före vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket. Under återhämtningen kan detta åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synstörningar, parastesi och tonisk-kloniska rörelser i extremiteterna. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador.

Liksom för alla vacciner kan det hända att inte alla som vaccineras får ett skyddande immunsvär.

På grund av den långa inkubationstiden för hepatit B är det möjligt att det finns oupptäckt HBV-infektion vid tiden för immuniseringen. HEPLISAV B förebygger nödvändigtvis inte HBV-infektion i sådana fall.

HEPLISAV B förebygger inte infektion orsakad av andra patogener som är kända för att infektera levern såsom hepatit A-, hepatit C- och hepatit E-virus.

Det finns begränsat med data om immunresponser av HEPLISAV hos personer som inte utvecklade ett skyddande immunsvår på ett annat hepatit B-vaccin.

Nedsatt immunförsvar

Personer med nedsatt immunförsvar kan ha ett nedsatt immunsvår på HEPLISAV B. Det finns begränsat med data om populationen med nedsatt immunförsvar. Vikt bör läggas vid att säkerställa bevarandet av en skyddande antikropps-nivå enligt definitionerna i nationella rekommendationer och riktlinjer. Se avsnitt 4.2.

Patienter som har kronisk leversjukdom eller hivinfektion eller som är bärare av hepatit C ska inte uteslutas från att vaccineras mot hepatit B. Vaccinet kan rekommenderas eftersom HBV-infektion kan vara svår hos dessa patienter: HEPLISAV B-vaccination ska därför övervägas av läkaren från fall till fall.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom patienter med kronisk njursjukdom (Chronical Kidney Disease, CKD) som är pre-hemodialys eller får hemodialys särskilt riskerar att utsättas för HBV och löper en högre risk att bli kroniskt infekterade, ska man försöka säkerställa bevarandet av en skyddande antikropps-nivå enligt definitionerna i nationella rekommendationer och riktlinjer. Se avsnitt 4.2.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom inga data finns om samtidig administrering av HEPLISAV B med andra vacciner. Samtidig användning av HEPLISAV B med andra vacciner rekommenderas inte.

Samtidig administrering av HEPLISAV B med hepatit B immunglobulin (HBIG) har inte studerats. Där HEPLISAV B administreras med en standarddos av HBIG bör dessa dock ges på skilda injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns bara begränsade data från användning av HEPLISAV B-vaccinet hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter av relevans för människor vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Vaccination bör endast ges under graviditeten om nytta-riskförhållandet på individnivå överväger de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Det är inte känt om HEPLISAV B utsöndras i modersmjölk. En risk för ammade nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Det är nödvändigt att besluta om amningen ska avbrytas eller om vaccinationen med HEPLISAV B ska avstås från, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot vaccinationens nytta för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av HEPLISAV B på människors fertilitet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

HEPLISAV B kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns under avsnitt 4.8 "Biverkningar" (t.ex. sjukdomskänsla) kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Den kliniska säkerhetsprofilen bygger på data från 9 365 patienter som följts i tre huvudstudier.

I två studier övervakades 3 777 av 9 365 patienter med avseende på lokala och systemiska reaktioner efter injektion med hjälp av dagbokskort under 7 dagar med början på dagen för vaccinationen. De vanligaste biverkningarna var smärta på injektionsstället efter injektionen, huvudvärk, sjukdomskänsla, utmattning, och muskelvärk (myalgi).

Reaktogenicitetsprofilen för HEPLISAV B hos 119 försökspersoner med hemodialysbehandling var generellt jämförbar med den som setts hos friska försökspersoner.

Biverkningslista i tabellform:

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)

Vanliga: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordningsföljd efter minskande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ¹
	Sällsynta	Yrsel
	Sällsynta	Parestesi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Sjukdomskänsla ¹ , utmattning ¹ , smärta på injektionsstället ¹
	Vanliga	Svullnad på injektionsstället, erytem på injektionsstället, feber ¹
	Mindre vanliga	Pruritus på injektionsstället ²
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Gastrointestinala symtom ³
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ⁴
	Mycket sällsynta	Anafylaxi ²

1. Lokala och systemiska biverkningar insamlade med hjälp av dagbokskort.
2. Biverkningar rapporterade efter godkännande.
3. Innefattar de enskilda föredragna termerna illamående, kräkningar, diarré och buksmärta.
4. Innefattar de enskilda föredragna termerna urtikaria, pruritus och utslag.

Ytterligare information hos särskilda populationer

Säkerhetsuppgifter är begränsade för vuxna med nedsatt immunförsvar, för vuxna som tidigare vaccinerats mot hepatit B och för vuxna med kronisk njursvikt, inräknat patienter som genomgår hemodialys.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner, vacciner mot virusinfektioner, vaccin mot hepatit, ATC-kod: J07BC01

Verkningsmekanism

HEPLISAV B består av rekombinant hepatit B-ytantigen och CpG 1018-adjuvansen, som är en immunstimulerande 22-mer PS-ODN.

HEPLISAV B inducerar specifika antikroppar mot HBsAg (anti-HBs).

Den biologiska verkan av CpG 1018 utövas lokalt på injektionsstället och de dränerande lymfkörtlarna. Den adjuverande CpG 1018-komponenten av HEPLISAV B har följande effekter: (1) Aktiverar plasmacytoida dendritceller (pDCs) genom mönsterigenkännande receptorn Toll-liknande

receptor 9; (2) konverterar pDCs till högeffektiva antigenpresenterande celler som presenterar processat HBsAg för CD4+ T-celler; och (3) främjar Th1 T-cellsdifferentiering genom produktionen av IFN-alfa och IL-12. Denna aktivering leder till ett högt och kvarstående antikroppssvar, som troligen beror på den snabba framställningen av stora mängder anti-HBs-utsöndrande plasmacyter och HBsAg-specifika minnes-B- och T-celler.

Immunsvaret på HEPLISAV B

Inga effektprövningar utfördes på grund av tillämpningen av det väletablerade immunkorrelatet för skydd för immunsvaret (anti-HBs-koncentrationen ≥ 10 mIU/ml motsvarar skydd mot HBV-infektion). Immunogeniteten av HEPLISAV B utvärderades i tre randomiserade, aktivt kontrollerade, observatörsblindade, multicenter, kliniska fas 3-prövningar (HBV-10 med 3:1 randomisering, HBV-16 med 4:1 randomisering, och HBV-23 med 2:1 randomisering) inbegripet 9 365 vuxna i åldern 18–70 år som fick HEPLISAV B, samt 3 867 vuxna som fick det jämförande hepatit B-vaccinet (Engerix-B 20 mcg HBsAg). HEPLISAV B gavs som ett 2-doschema vid 0 och 1 månad och Engerix-B gavs genom ett 3-doschema vid 0, 1 och 6 månader.

Baslinjegenskaperna för ålder, kön, ras, etnicitet och kroppsmasseindex (BMI) var balanserade mellan behandlingsarmarna. I den poolade analysen med samtliga tre prövningar var genomsnittsåldern 49,3 och 49,4 år i HEPLISAV B-armen respektive Engerix-B-armarna. Det var 50,8 procent och 51,5 procent kvinnliga deltagare som fick HEPLISAV B respektive Engerix-B.

I prövningarna utvärderades seroprotektionsfrekvenser (SPR: procentandelen vaccinerade personer vars anti-HBs-antikropps nivåer låg på ≥ 10 mIU/ml efter vaccination) efter den andra dosen av HEPLISAV B jämfört med efter den tredje dosen av Engerix-B. SPR och toppvärdet för geometrisk medelkoncentration (GMC) efter ett 2-doschema med HEPLISAV B var statistiskt signifikant högre än efter ett 3-doschema med Engerix-B (den undre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet av skillnaden i SPR mellan HEPLISAV B och Engerix-B var större än 0 procent; den undre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet av förhållandet av GMCs mellan HEPLISAV B och Engerix-B var större än 1,0) i samtliga tre prövningar (tabell 1, tabell 2).

Tabell 1 Jämförelse av seroprotektionsfrekvenser mellan HEPLISAV B och Engerix-B vid toppvärdesveckor i poolade prövningar HBV-23, HBV-16 och HBV-10 (mITT-population)

HEPLISAV B		Engerix-B			Skillnad	
N	n	SPR (%)	N	n	SPR (%)	(HEPLISAV B - Engerix-B)
		(95 % KI)			(95 % KI)	(95 % KI)
8 701	8 327	95,7 (95,3–96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2–80,8)	16,2 (14,8–17,6)

N = antal bedömningsbara patienter; n = antal seroprotektionspatienter; SPR = seroprotektionsfrekvens, KI = konfidensintervall.

Seroprotektion definieras som anti-HBs ≥ 10 mIU/ml.

Jämförd toppvärdesvecka är för HEPLISAV B vid vecka 24 och Engerix-B vid vecka 28.

Konfidensintervallen för seroprotektionsfrekvenser beräknas med den tvåsidiga Clopper-Pearson-metoden.

Konfidensintervallet för skillnaden mellan behandlingsgrupper beräknas med Miettinen- och Nurminen-metoden utan stratifiering.

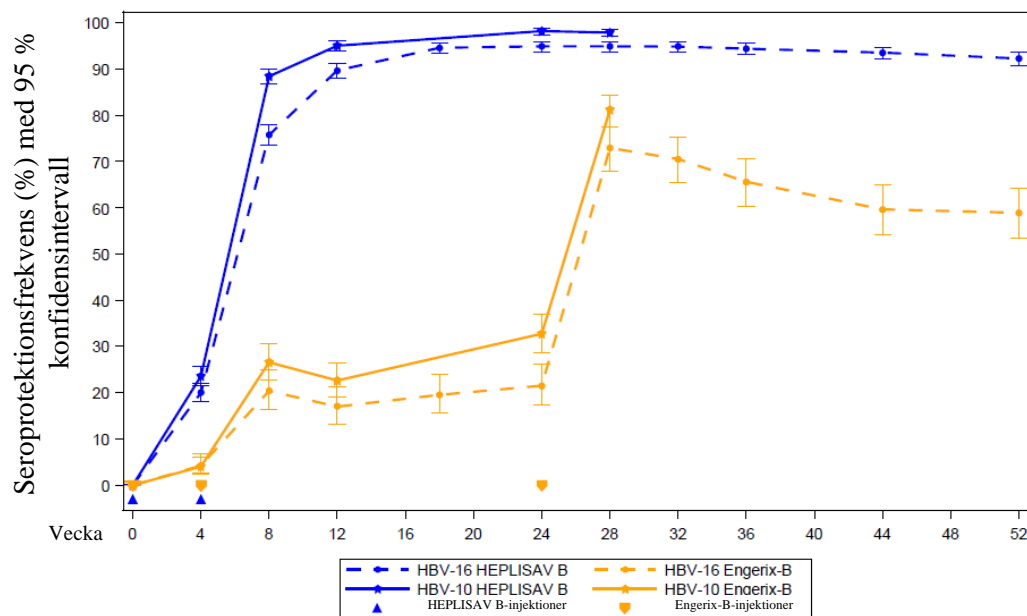
Tabell 2 Jämförelse av anti-HBs geometriska medelkoncentrationer vid toppvärdesveckor mellan HEPLISAV B och Engerix-B i poolade prövningar HBV-23, HBV-16 och HBV-10 (mITT-population)

HEPLISAV B		Engerix-B		GMC-förhållande
N	GMC	N	GMC	(HEPLISAV B / Engerix-B)
	(95 % KI)		(95 % KI)	(95 % KI)
8 701	329,1 (317,1–341,5)	3 642	262,3 (236,4–291,1)	1,3 (1,1–1,4)

Toppvärdesvecka för HEPLISAV B är vecka 24. Toppvärdesvecka för Engerix-B är vecka 28.

SPR-resultat insamlades vid varje studiebesök i två av huvudstudierna, HBV-10 (vecka 4–28) och HBV-16 (vecka 4–52). HEPLISAV B inducerade signifikant högre seroprotektionsfrekvenser än Engerix-B över samtliga studiebesök i båda studierna (figur 1).

Figur 1 Seroprotektionsfrekvenser efter besök i prövningarna HBV-16 och HBV-10 (per protokoll-population)



I samtliga tre prövningar var seroprotektionsfrekvenserna som inducerats av HEPLISAV B statistiskt signifikant högre än dem som hade inducerats av Engerix-B hos äldre vuxna, män, överviktiga, rökare och patienter med typ 2-diabetes mellitus (tabell 3).

Tabell 3 Jämförelse av seroprotektionsfrekvenser mellan HEPLISAV B och Engerix-B vid toppvärdesveckor efter kategori i poolade prövningar HBV-23, HBV-16 och HBV-10 (MITT-population)

Kategori	HEPLISAV B			Engerix-B			Skillnad (HEPLISAV B - Engerix-B) (95 % KI)
	N	n	SPR (%) (95 % KI)	N	n	SPR (%) (95 % KI)	
Alla patienter	8 701	8 327	95,7 (95,3–96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2–80,8)	16,2 (14,8–17,6)
Åldersgrupp (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	1 239	1 227	99,0 (98,3–99,5)	545	483	88,6 (85,7–91,2)	10,4 (7,9–13,4)
40–49	2 377	2 310	97,2 (96,4–97,8)	963	771	80,1 (77,4–82,5)	17,1 (14,6–19,8)
50–59	2 712	2 578	95,1 (94,2–95,8)	1 120	872	77,9 (75,3–80,3)	17,2 (14,7–19,8)
≥ 60	1 846	1 686	91,3 (90,0–92,6)	804	576	71,6 (68,4–74,7)	19,7 (16,4–23,1)
Kön							
Man	4 274	4 055	94,9 (94,2–95,5)	1 765	1 361	77,1 (75,1–79,1)	17,8 (15,7–19,9)
Kvinna	4 427	4 272	96,5 (95,9–97,0)	1 878	1 537	81,8 (80,0–83,6)	14,7 (12,9–16,5)
BMI-stratum							
< 30 kg/m ²	4 904	4 728	96,4 (95,9–96,9)	2 069	1 756	84,9 (83,3–86,4)	11,5 (10,0–13,2)

≥ 30 kg/m ²	3 789	3 591	94,8 (94,0–95,5)	1 570	1 140	72,6 (70,3–74,8)	22,2 (19,9–24,5)
Rökstatus							
Rökare	2 634	2 538	96,4 (95,6–97,0)	1 130	852	75,4 (72,8–77,9)	21,0 (18,4–23,6)
Icke-rökare	6 067	5 789	95,4 (94,9–95,9)	2 513	2 046	81,4 (79,8–82,9)	14,0 (12,4–15,7)
Typ 2-diabetesstatus och åldersgrupp (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 = kroppsmasseindex; KI = konfidensintervall.; N = antal bedömningsbara patienter; n = antal seroprotektionspatienter; SPR = seroprotektionsfrekvens; T2D = typ 2-diabetes.

Seroprotektion definieras som anti-HBs = 10 mIU/ml.

Jämförd toppvärdesvecka är för HEPLISAV B vid vecka 24 och Engerix-B vid vecka 28.

Konfidensintervallen för seroprotektionsfrekvenser beräknas med den tvåsidiga Clopper-Pearson-metoden.

Konfidensintervallet för skillnaden mellan behandlingsgrupper beräknas med Miettinen- och Nurminen-metoden utan stratifiering

Hemodialys

I en öppen, enarmad, multicenter fas 1-studie på 119 vuxna med terminal njursjukdom som genomgick hemodialys fick deltagarna ett 4-doschema med HEPLISAV B vid 0, 1, 2 och 4 månader.

Genomsnittsåldern var 59,9 år, 60,5 % var män och 39,5 % var kvinnor.

I den primära analysen utvärderades SPR 5 månader efter den första dosen med HEPLISAV B. Hos 75 deltagare som fick alla 4 doserna med HEPLISAV B var SPR 89,3 % (95 % konfidensintervall [KI]: 80,1 %; 95,3 %). I sekundära analyser hade 81,3 % (95 % KI: 70,7 %; 89,4 %) av deltagarna en anti-HBs-koncentration på ≥ 100 mIE/ml. Den geometriska medelkoncentrationen av anti-HBs var 1061,8 mIE/ml (95 % KI: 547,2; 2060,2).

I en randomiserad, öppen, multicenter fas 3-studie på 116 vuxna försökspersoner med hemodialys-beroende CKD som inte svarat på tidigare hepatit B-vaccination fick deltagarna en 1-dos boosterkur med HEPLISAV B eller Fendrix, eller en dubbel boosterdos med Engerix-B.

Vecka 4 var SPR i HEPLISAV B-gruppen (42,1 procent n=16/38) högre än SPR i Engerix-B-gruppen (18,9 procent, n=7/37) samt Fendrix-gruppen (29,3 procent, n=12/41). Vid vecka 12 var SPR 24,3 procent (n=9/37) i HEPLISAV B-gruppen, 13,9 procent (n=5/36) i Engerix-B-gruppen, samt 26,8 procent (n=11/41) i Fendrix-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för HEPLISAV B för alla grupper av den pediatrika populationen vid förebyggandet av hepatit B-virusinfektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna av det använda hepatit B-ytantigenet i HEPLISAV B har inte bedömts.

Nedsatt njurfunktion

CpG 1018-adjuvansen rensas från plasma inom 24 timmar hos vuxna med nedsatt njurfunktion efter en enkeldos på 3 000 mikrogram. Ingen dosjustering behövs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende enkeldostotoxicitet och allmäntoxicitet (inräknat lokal tolerans) samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen:

- natriumklorid
- dinatriumfosfatdodekahydrat
- natriumdivätefosfatdihydrat
- polysorbat 80 (E 433)
- vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) med spetskydd (syntetisk gummiblandning av isopren-bromobutyl) och kolvpropp (klorobutylgummi). Den förfyllda sprutans spetskydd och propp innehåller inget latex av naturgummi.

Förpackningsstorlekar om 1 förfylld spruta och 5 förfyllda sprutor utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

HEPLISAV B är en klar till lätt opaliserande, färglös till något gulaktig vätska och ska vara huvudsakligen fri från synbara partiklar. Administrera inte läkemedlet om det ser ut på annat sätt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 18 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

1 förfylld spruta utan nål
5 förfyllda sprutor utan nål

1. LÄKEMEDELTS NAMN

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Hepatit B-vaccin (rekombinant DNA, med adjuvans)
För användning till vuxna

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dos (0,5 ml) innehåller:
20 mikrogram hepatit B-tytantigen adjuvanterat med 3 000 mikrogram CpG 1018-adjuvans.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
5 förfyllda sprutor utan nål
1 förfylld spruta utan nål

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intramuskulär (i.m.) användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt..

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1503/001

EU/1/20/1503/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta etikett

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

HEPLISAV B
20 mcg injektion
Hepatit B-vaccin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

IM

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

HEPLISAV B 20 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Hepatit B-vaccin (rekombinant DNA, med adjuvans)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad HEPLISAV B är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får HEPLISAV B
3. Hur HEPLISAV B ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur HEPLISAV B ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad HEPLISAV B är och vad det används för

HEPLISAV B är ett vaccin för användning till vuxna som är 18 år och äldre för att skydda dem mot infektion med hepatit B-virus.

HEPLISAV B kan också skydda mot hepatit D, vilket bara kan inträffa hos personer som har hepatit B-infektion.

Vad är hepatit B?

- Hepatit B är en infektionssjukdom i levern, som orsakas av ett virus. Hepatit B-virusinfektion kan orsaka allvarliga leverproblem såsom "cirrhos" (ärrbildning i levern) eller levercancer.
- Vissa personer som infekteras med hepatit B-virus blir bärare, vilket innebär att de kanske inte känner sig sjuka men fortsätter att ha viruset i kroppen och kan smitta andra människor.

Sjukdomen sprider sig genom att hepatit B-viruset kommer in i kroppen efter kontakt med en infekterad persons kroppsvätskor, t.ex. i vaginan, genom blod, sädesvätska eller spott (saliv). En mor som är bärare av viruset kan också överföra viruset till sitt barn vid födelsen.

- De främsta sjukdomstecknen är lindriga symtom på influensa (t.ex. huvudvärk, feber och kraftig trötthetskänsla, mörk urin, blek avföring (faeces), gulfärgning av huden och ögonen (gulsot). Men vissa personer kan ha hepatit B utan att varken se sjuka ut eller känna sig sjuka.

Hur HEPLISAV B verkar

Tillförseln av HEPLISAV B-vaccinet hjälper kroppens naturliga försvarssystem (immunsystemet) att framställa ett specifikt skydd (antikroppar) mot hepatit B-viruset.

- HEPLISAV B innehåller en adjuvans, ett ämne som gör att kroppen framställer fler antikroppar och att skyddet varar längre.
- En behandlingskur om två injektioner av HEPLISAV B krävs för ett fullständigt skydd mot hepatit B.
- HEPLISAV B används inte för att behandla en person som redan är smittad med hepatit B-viruset, inräknat dem som smittats med hepatit B-viruset och blivit infektionsbärare.

2. Vad du behöver veta innan du får HEPLISAV B

Ta inte HEPLISAV B:

- Om du är allergisk mot någon av komponenterna i detta vaccin, däribland jäst (anges i avsnitt 6). Symtomen på en allergisk reaktion kan innefatta kliande hud, hudutslag, andfåddhet och svullnad av ansiktet eller tungan.
- Om du har haft en plötslig, livshotande allergisk reaktion efter att du tidigare fått HEPLISAV B.

HEPLISAV B ska inte ges om något av ovanstående gäller för dig. Tala med läkare eller sjuksköterska före vaccination med HEPLISAV B om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får HEPLISAV B:

- Om du har någon allergi mot någon komponent i HEPLISAV B (se avsnitt 6).
- Om du har fått något hälsoproblem efter att du tidigare fått ett vaccin.
- Svimning kan förekomma efter eller t.o.m. före en injektion. Tala därför om för din läkare eller sjuksköterska om du har svimmat vid en tidigare injektion.
- Om du är sjuk med hög feber kommer din läkare eller sjuksköterska att skjuta upp vaccinationen tills du känner dig bättre. En mindre infektion såsom en förkylning bör inte vara något problem, men din läkare eller sjuksköterska kommer att besluta om du kan vaccineras.

Om du får dialys för ett njurproblem eller om du har ett försvagat immunsystem kommer läkaren att behöva ta ett blodprov för att kontrollera om vaccinationen verkar tillräckligt bra för att skydda dig mot hepatit B.

HEPLISAV B skyddar dig inte mot andra leverinfektioner såsom hepatit A, C och E.

Liksom för alla vacciner kan det hända att HEPLISAV B inte skyddar alla som blivit vaccinerade. Om du är osäker på om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får HEPLISAV B.

Barn och ungdomar

Eftersom HEPLISAV B inte har testats fullt ut på unga personer under 18 år, bör det inte användas i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och HEPLISAV B

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller vacciner.

Om HEPLISAV B ges samtidigt med en injektion av hepatit B-”immunglobuliner”, som ges för att ge ett direkt och kortvarigt skydd mot hepatit B-infektion, kommer din läkare, <apotekare> eller sjuksköterska att se till att de två injiceras i olika delar av kroppen.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta vaccin.

Det är inte känt om HEPLISAV B utsöndras i modersmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Diskutera med läkare eller sjuksköterska om du ska avbryta amningen eller avstå från vaccinationen med HEPLISAV B. Amningens nytta för ditt barn vägs mot vaccinationens nytta för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött eller få huvudvärk efter att du fått HEPLISAV B. Om så sker, kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner.

HEPLISAV B innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dose, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur HEPLISAV B ges

Läkare eller sjuksköterska kommer att ge HEPLISAV B som en injektion i en muskel, vanligtvis i överarmen.

För vuxna är vaccinationskuren 2 injektioner:

- Den första injektionen på ett datum som avtalas med läkare eller sjuksköterska.
- Den andra injektionen 1 månad efter den första injektionen.

För vuxna med njurproblem, inklusive de som får hemodialys, är vaccinationskuren 4 injektioner:

- Den första injektionen på ett datum som avtalas med läkare eller sjuksköterska.
- Den andra injektionen 1 månad efter den första injektionen.
- Den tredje injektionen 2 månader efter den första injektionen.
- Den fjärde injektionen 4 månader efter den första injektionen.

Din läkare kommer att tala om för dig om du behöver några extra injektioner eller ”boosterinjektioner” i framtiden.

Om du har glömt ett återbesök för att få HEPLISAV B

Tala med din läkare för att avtala ett nytt besök.

Se till att du avslutar injektionerna, annars riskerar du att inte vara fullständigt skyddad. Efter att du fått den första injektionen med HEPLISAV B, måste den/deföljande injektionen/injektionerna också vara HEPLISAV B (inte en annan typ av hepatit B-vaccin).

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De biverkningar som inträffade under kliniska prövningar med HEPLISAV B var som följer:

Allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

Du ska omedelbart söka behandling om du får några symtom på en allvarlig allergisk reaktion. Symtomen kan vara: ansiktssvullnad, lågt blodtryck, svårighet att andas, medvetlöshet, feber, ledstelhet och hudutslag. Sådana reaktioner uppstår oftast direkt efter injektionen.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Huvudvärk
- Muskelvärk

- Trötthetskänsla
- Smärta på det ställe där injektionen gavs
- Sjukdomskänsla

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Svullnad eller rodnad på det ställe där injektionen gavs
- Feber

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Buksmärta (magont)
- Allergiska reaktioner (nässelutslag, hudutslag och klåda)
- Klåda på det ställe där injektionen gavs

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Yrsel
- Myrkrypningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur HEPLISAV B ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

En dos (0,5 ml) innehåller:

Aktiva substanser:

Hepatit B-ytantigen (HBsAg)^{1,2} 20 mikrogram

¹Adjuvanterat med 3 000 mikrogram CpG 1018-adjuvans, en immunstimulerande 22-mer oligonukleotidsekvens

²Producerat i jästceller (*Hansenula polymorpha*) genom rekombinant DNA-teknik
Substans CpG 1018 ingår i detta vaccin som en adjuvans. Adjuvanter är substanser som ingår i vissa vacciner för att påskynda, förbättra och/eller förlänga vaccinets skyddande effekter.

Övriga innehållsämnen är:

- natriumklorid
- dinatriumfosfatdodekahydrat
- natriumdivätefosfatdihydrat
- polysorbat 80 (E 433)
- vatten för injektionsvätskor

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

HEPLISAV B är en klar till något mjölkaktig, färglös till något gulaktig vätska för injektion i förfylld spruta.

HEPLISAV B finns i förpackningar om 1 förfylld spruta och 5 förfyllda sprutor utan nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Dynavax GmbH
Eichsfelder Strasse 11
D-40595 Düsseldorf
Tyskland

För information om detta läkemedel, kontakta den lokala representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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./Τηλ/Τηλ/Sími/Puh:
+49 211 758450

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

HEPLISAV B:

- Är en klar till lätt opaliserande, färglös till något gulaktig lösning och ska vara huvudsakligen fri från synbara partiklar. Kassera läkemedlet om innehållet ser ut på annat sätt.
- Ska injiceras intramuskulärt (i.m.) i deltoideusregionen i överarmen.
- Ska inte administreras i glutealregionen (sittmuskeln).
- Ska inte administreras intravenöst, subkutant eller intradermalt.
- Ska inte ges till personer med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Ska inte ges till personer som lider av en akut allvarlig febersjukdom. Närvaron av en mindre infektion såsom en förkylning är ingen kontraindikation för immunisering.
- Får inte blandas med några andra vacciner i samma spruta.

Som med alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling alltid finnas i beredskap då sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner till följd av administreringen av HEPLISAV B kan förekomma.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.