

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Euvax B[®]; 20 mikrograma/mL; suspenzija za injekciju

INN: vakcina protiv hepatitisa B, rekombinantna

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza za odrasle (1 mL) sadrži:

Prečišćeni površinski antigen hepatitisa B virusa (HBsAg) * 20 mikrograma

Antigen adsorbovan na aluminijum-hidroksid, gelu 0,5mg Al³⁺

* Proizveden na ćelijama kvasnica (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Dobro dispergovana suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imunizacija protiv infekcije koju izazivaju svi poznati podtipovi hepatitisa B virusa (HBV).

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna doza za odrasle i decu uzrasta od 16 godine je 1 mL vakcine koja sadrži 20 mikrograma HBsAg.

Šema primarne imunizacije

Primarna imunizacija se sprovodi primenom 3 doze vakcine prema sledećoj šemi:

- 1. doza: izabranog dana
- 2. doza: 1 mesec posle prve doze
- 3. doza: 6 meseci posle prve doze

Buster doza

Na osnovu dostupnih podataka, SZO ne preporučuje buster dozu kod imunokompetentnih pacijenata, pošto je pokazano da 3 doze vakcine, prema primarnoj šemi imunizacije protiv hepatitisa B, pružaju zaštitu tokom 15 godina i da zaštitni anamnestički odgovor nastaje posle ekspozicije HBV, čak i ukoliko su zaštitna antitela nestala tokom vremena.

Potrebno je uzeti u obzir nacionalne preporuke o primeni buster doza.

U posebnim slučajevima, kada je neophodan brz imunski odgovor (npr. novorođenčad rođena od majki inficiranih virusom hepatitisa B, osobe koje su nedavno bile izložene virusu (npr. ubod kontaminiranom iglom), i putnici koji putuju u područja visokog rizika) može se primeniti alternativna šema imunizacije:

- 1. doza: izabranog dana
- 2. doza: 1 mesec posle prve doze
- 3. doza: 2 meseca posle prve doze
- 4. doza: 12 meseci posle prve doze kako bi se obezbedila dugoročna zaštita

Buster doza može biti potrebna pacijentima na hemodijalizi ili kod imunodeficientnih pacijenata, pošto zaštitni titar antitela (>10 mi.j./mL), možda neće biti postignut posle serije vakcina iz primarne imunizacije.

Nakon imunizacije imunokompromitovanih pacijenata, anti-HBs imunski odgovor može biti smanjen, pa se preporučuje praćenje titra antitela.

U slučaju poznate ili pretpostavljene izloženosti hepatitis B virusu (na primer: novorođenčad rođena od strane inficiranih majki, ostali koji su bili izloženi putem oštećene kože ili sluzokože), prva doza Euvax B vakcine se može primeniti zajedno sa odgovarajućom dozom imunoglobulina.

Način primene

Vakcina Euvax B se primenjuje intramuskularno u deltoidnu regiju ruke kod dece i odraslih.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu vakcine Euvax B je potrebno odložiti u slučaju akutne bolesti, praćene povišenom temperaturom.

Kod pacijenata koji boluju od multiple skleroze, bilo kakva stimulacija imunskog sistema može indukovati pogoršanje simptoma bolesti. Usled toga, kod ovih pacijenata, potrebno je proceniti korist od vakcinacije protiv hepatitisa B u odnosu na rizik od pogoršanja multiple skleroze.

Smatra se da vakcinacija pacijenata koji imaju progresivni ili latentni hepatitis B ne može da utiče na tok bolesti.

Zbog dugog perioda inkubacije hepatitisa B, moguće je da u vreme imunizacije bude prisutna neprepoznata infekcija. Vakcina možda neće sprečiti infekciju hepatitisom B u takvim slučajevima.

Vakcina neće sprečiti infekciju izazvanu drugim patogenima za koje je poznato da inficiraju jetru, kao što su virusi hepatitisa A (HAV), hepatitisa C (HCV) i hepatitisa E (HEV).

Kao i sa svim injektabilnim vakcinama, odgovarajuća medicinska terapija mora biti na raspolaganju u slučaju retkih anafilaktičkih reakcija posle primene vakcine.

Treba uzeti u obzir potencijalni rizik od apneje i potrebu za praćenjem disanja tokom 48-72h kada se primenjuje šema primarne imunizacije kod prevremeno rođene dece (≤ 28 nedelja gestacije), a posebno za one sa istorijom respiratorne nezrelosti. Kako je korist vakcinacije visoka u ovoj grupi odojčadi, vakcinaciju ne treba obustavljati ili odlagati.

Vakcina Euvax B se ne sme primeniti u glutealnu regiju ili intradermalno jer ovaj način primene ne garantuje optimalan imunski odgovor. Vakcinu ne treba primenjivati intravenski.

Tiomersal (organsko jedinjenje žive) je korišćen u toku proizvodnog procesa ovog leka, pa su njegove rezidue prisutne u finalnom proizvodu, što može izazvati pojavu alergijskih reakcija.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vakcina protiv hepatitis B virusa se može istovremeno primeniti sa BCG vakcinom, vakcinom protiv difterije, tetanusa, pertusisa, morbila, zauški, rubele i polio vakcinom. Za svaku vakcinu koristiti poseban špric i iglu.

Vakcina Euvax B se može primenjivati istovremeno sa HBIg ali u različita injekciona mesta.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uticaj HBsAg na fetalni razvoj nije procenjivan. Međutim, kao i kod svih inaktivisanih virusnih vakcina, rizik za fetus se može smatrati beznačajnim. Vakcinu Euvax B, tokom trudnoće treba primeniti samo kada je to neophodno i kada potencijalna korist od primene vakcine prevazilazi potencijalne rizike za fetus.

Dojenje

Uticaj vakcine Euvax B na odojčad, posle primene vakcine kod majki koje doje, nije procenjivan u kliničkim studijama. Nisu utvrđene kontraindikacije.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vakcina Euvax B ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena reakcija iz kliničkih studija je bol na mestu primene (veoma često $\geq 1/10$). Detaljne informacije o neželjenim reakcijama iz kliničkih studija i postmarketinškog nadzora su predstavljene u tabeli u nastavku.

Tabelarni pregled neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su predstavljene prema klasi sistema organa i učestalosti kao:

veoma često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),

veoma retko ($< 1/10000$).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Klinička ispitivanja		
Infekcije i infestacije	povremeno	monilijaza, rhinitis
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	često	insomnija, nervoza, razdražljivost
Poremećaji nervnog sistema	često	somnolencija
	retko	glavobolja, vrtoglavica
	veoma retko	optički neuritis, facijalna paraliza, <i>Guillain-Barre</i> sindrom, pogoršanje stanja kod diseminovane skleroze
Vaskularni poremećaji	često	hematom
Gastrointestinalni poremećaji	često	abdominalni bol, dijareja, povraćanje
	retko	nauzeja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	eritematozni osip, eritem
	povremeno	<i>pityriasis rosea</i> , osip, makulopapularni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	retko	mijalgija, artritis
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	povremeno	neonatalna žutica
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često	bol na mestu primene
	često	groznica, induracija, edem, osetljivost, zapaljenje, neuobičajeni plač,
	retko	opšta slabost, umor
Ispitivanja	retko	prolazno povećanje transaminaza
Postmarketinško praćenje		
Infekcije i infestacije		apsces na mestu primene, nazofaringitis, rinitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema		limfadenopatija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		smanjenje apetita, anoreksija

Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, nesanica
Poremećaji nervnog sistema	konvulzije, hipotonija, pospanost, glavobolja, vrtoglavica, sinkopa
Kardiološki poremećaji	tahikardija
Vaskularni poremećaji	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje, dijareja, mučnina, abdominalni bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem, urtikarija, osip, pruritus, petehije
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija, bol u ekstremitetima, grčevi u mišićima, mišićno- skeletalna ukočenost, artralgiya
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	reakcije na mestu primene (eritem, edem, bol, upala, otok, pruritus, hematoma, induracija, osećaj toplote), pireksija, razdražljivost, malaksalost, astenija, umor, drhtavica

Apnea kod prevremeno rođene dece (≤ 28 nedelja gestacije) (videti odeljak 4.4).

S obzirom na to da se reakcije iz postmarketinškog praćenja prijavljuju dobrovoljno u populaciji čiji broj nije precizan nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

U medicinskoj literaturi ne postoje podaci o štetnom dejstvu vakcine u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vakcine; Vakcine protiv žutica (hepatitisa).

ATC šifra: J07BC01

Vakcina Euvax B sadrži površinski antigen hepatitisa B proizveden u ćelijama kvasca *Saccharomyces cerevisiae* rekombinantnom DNK tehnologijom.

Klinička ispitivanja su sprovedena u Koreji u zdravoj populaciji kako bi se uporedila imunogenost i bezbednost vakcine Euvax B sa vakcinom dobijenom iz plazme. Vakcine su primenjivane u razmacima od 0, 1 i 2 meseca i 0, 1 i 6 meseci.

Osim toga, manje kliničko ispitivanje je sprovedeno u Vijetnamu u cilju procene imunogenosti i bezbednosti vakcine Euvax B.

U ovim studijama je upoređivano nekoliko različitih parametara: razlike u distribuciji u odnosu na starost i pol ispitanika, stopa serokonverzije, geometrijska srednja vrednost titra antitela između grupe ispitanika koja je primila ispitivanu vakcinu (Euvax B) i kontrolne grupe (vakcina dobijena iz plazme), kao i bezbednost vakcine u grupi koja je primila vakcinu Euvax B.

S obzirom na to da su primećene male razlike u starosnoj i polnoj distribuciji kod ispitanika, one nisu imale posledice na mogućnost poređenja imunogenosti između grupa. Nije bilo razlike u imunogenosti između dve grupe kada je poređena ista šema primarne vakcinacije, međutim, 0, 1 i 6 meseci šema vakcinacije se smatra boljom od 0, 1 i 2 šeme za dobijanje dugotrajnog imuniteta. Imunogenost rekombinantne HBV vakcine je bila ista kao i HBV vakcine dobijene iz plazme, kada se uzimaju u obzir stope serokonverzije i geometrijska srednja vrednost titra (engl. *Geometric Mean Titres*).

Tokom ovih studija nije primećen ni jedan slučaj HBsAg seropozitivnosti niti epizode kliničkog hepatitisa kod ispitanika. Neželjene reakcije primećene u grupama ispitanika su bile blage, a simptomi prolazni.

Ukupni, dostupni podaci ukazuju da je imunizacija protiv hepatitisa B primenom rekombinantne vakcine (Euvax B) efikasna nakon primene obe šeme vakcinacije: 0, 1 i 2 meseca i 0, 1 i 6 meseci, što omogućava izbor između ove dve šeme vakcinacije u odnosu na potrebe pacijenta. Bezbednost i imunogenost Euvax B vakcine je potvrđena u svim starosnim grupama.

U randomizovanim, kontrolisanim studijama, pokazano je da vakcina Euvax B nakon primarne imunizacije indukuje imunski odgovor na virus hepatitisa B koji nije inferiorniji u odnosu na druge vakcine dobijene u ćelijama kvasca rekombinantnom DNK tehnologijom.

Odojčad koja su primila vakcinu Euvax B (10 mcg) prema šemi vakcinacije 0, 1 i 6 meseci (prva doza - prvog dana života) 100% ispitanika (93/93) je u osmom mesecu života imalo titar anti-HBs antitela > 10 mi.j./mL, sa GMT (engl. *Geometric Mean Titres*) od 2334.9 mi.j./mL.

U kliničkim studijama izvršenim kod adolescenata uzrasta od 10 do 15 godina kojima je primenjena vakcina Euvax B (10 mg) prema šemi vakcinacije 0, 1 i 6 meseci takođe je utvrđena stopa seroprotekcije od 100% (91/91) 2 meseca nakon treće doze. GMT je bio 3396.0 mi.j./mL.

U kliničkim studijama koje su uključile decu i odrasle primećen je visok titar antitela.

Kliničko ispitivanje kod zdravih odojčadi je pokazalo da je, nakon 3 doze vakcine Euvax B primenjene prema šemi 0 (prvi dan života), 6 i 14 nedelja života, 95% ispitanika imalo titar anti-HBs antitela \geq 10 mi.j./mL (što je u korelaciji sa zaštitom od HBV infekcije), čak i u slučaju kada je vakcina primenjena istovremeno sa kombinovanom vakcinom koja sadrži pertusisnu komponentu.

Kontrolisana studija je pokazala da imunski odgovor postignut nakon imunizacije sa 2 doze vakcine Euvax B (10 mg u 1. i 6. mesecu) posle prve doze vakcine Engerix B (10 mg u 0. mesecu) nije inferiorniji nego nakon primene sve 3 doze vakcine Engerix B. Zbog toga se, vakcina Euvax B može koristiti za završetak imunizacije koja je započeta vakcinom Engerix B, proizvođača GSK.

5.2 Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike pri primeni vakcine kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid

Kalijum-dihydrogenfosfat

Dinatrijum-hydrogenfosfat, heptahidrat

Voda za injekcije

Adsorbent: videti odeljak 2.

6.2 Inkompatibilnost

Euvax B ne treba mešati sa drugim tečnostima za injekciju ili vakcinama u istom injekcionom špricu.

6.3 Rok upotrebe

3 godine.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C), u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica (tip I) u kojoj se nalazi 1 mL suspenzije, zatvorena sa sivim hlorobutilnim gumenim čepom sa aluminijumskim prstenom i polipropilenskim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 bočica (10x1mL) i Uputstvo za lek

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prazne bočice od vakcine, bočice koje nisu ispražnjene ali nisu za dalju upotrebu, upotrebljeni špricevi, igle i materijal za dezinfekciju, treba odložiti bezbedno u posebnim polietilenskim kesicama i u namenskim čvrstim kontejnerima i ukloniti na propisan način sa ostalim medicinskim otpadom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

INSTITUT ZA VIRUSOLOGIJU, VAKCINE I SERUME TORLAK
Beograd, Vojvode Stepe 458

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 000456996 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 16.08.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 01.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.