

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### EUVAX B

10 mcg/0,5 ml

suspencija za injekciju

*vakcina protiv hepatitisa B, rekombinantna (rDNA), adsorbovana*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0.5 ml) sadrži:

Prečišćeni površinski antigen hepatitisa B virusa (HBsAg)<sup>1,2</sup> ..... 10 mcg

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijum hidroksid, hidrirani (0,25 miligrama Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> proizveden na ćelijama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) rekombinantnom DNA tehnologijom

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspencija za injekciju

Bistra, bijeličasta suspencija

### 4. KLINIČKE PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vakcina je indicirana za imunizaciju pedijatrijske populacije (novorođenčad, dojenčad i djeca mlađa od 15 godina) protiv infekcije prouzrokovane poznatim podtipovima virusa hepatitisa B.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Za djecu (novorođenčad, dojenčad i djecu mlađu od 15 godina): preporučena doza je 0,5 ml i sadrži 10 mikrograma HBsAg.

Režim vakcinacije sastoji se od tri doze vakcine date prema sljedećem rasporedu:

- 1. doza: u izabrani dan
- 2. doza: 1 mjesec poslije prve doze
- 3. doza: 6 mjeseci poslije prve doze

Dodatna vakcinacija: Svjetska zdravstvena organizacija ne preporučuje dodatnu vakcinaciju jer je dokazano da serija od 3 doze imunizacije hepatitisa B štiti i do 15 godina i da se njena zaštitna anamnestička reakcija dešava poslije izlaganja HBV-u čak iako su se zaštitna antitijela izgubila tokom vremena. Međutim, neki lokalni programi vakcinacije širom svijeta uključuju preporuku za dodatnu dozu i to treba poštovati.

U nekim populacijama, mogu se koristiti alternativne šeme davanja ove vakcine (0-, 1-, 2-mjeseca) i kasnije dodatna doza poslije 12 mjeseci (npr. novorođenčad čije su majke zaražene hepatitisom B, neko ko je ili ko bi mogao biti izložen virusu ili neki putnici u visokorizična područja).

Dodatne doze vakcine mogu biti potrebne kod hemodijalize ili imunodeficientnih pacijenata jer se zaštitni nivo antitijela (>10 IU l) ne može postići poslije primarne serije imunizacije.

##### Način primjene

Euvax B se primjenjuje isključivo intramuskularno.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od ekscipijensa navedenih u dijelu 6.1.

Davanje Euvax B vakcine treba se odložiti kod pacijenata sa ozbiljnim akutnim febrilnim bolestima.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Kod pacijenata koji boluju od multiple skleroze, bilo kakva stimulacija imunološkog sistema može dovesti do pogoršanja njihovih simptoma. Prema tome, za ove pacijente treba procijeniti koristi od vakcinacije protiv hepatitisa B u pogledu rizika od pogoršanja multiple skleroze.

Smatra se da zaštita ne može da se postigne vakcinacijom pacijenata sa latentnim ili progresivnim stanjima hepatitisa B.

Kao i kod svih injektabilnih vakcina, odgovarajući medicinski tretman treba uvijek da bude na raspolaganju u slučaju rijetkih anafilaktičkih reakcija poslije primjene vakcine.

Dobro protresti prije upotrebe, jer se tokom skladištenja može pojaviti fini bijeli talog sa bistrim supernatantom.

Potencijalni rizik od pojave apneje i potrebna za stalnim monitoringom disanja u toku 48-72 sata od vakcinacije, mora se uzeti u obzir kod primarne imunizacije ovom vakcinom kod djece koja pripadaju skupini rane nedonoščadi (rođeni u toku ili prije 28 gestacione nedelje), kao i kod one djece koja imaju historiju respiratorne nezrelosti.

S obzirom da je korist vakcinacije visoka kod ovih grupa djece, vakcinacija se ne bi trebala uskratiti ili odlagati.

Kod prijevremeno rođenih beba (čija je tjelesna masa manja od 2 000 grama) preporučuje se provjera titra antitijela mjesec dana nakon primanja treće doze vakcine, da bi se procijenila potreba za eventualnom revakcinacijom.

Euvax B se ne smije davati u glutealno područje (debelo meso) i ne smije se davati intravenozno.

Tiomersal (organomerkurna smjesa) je upotrebljavan u procesu proizvodnje ovog lijeka i njegovi ostaci su prisutni u gotovom proizvodu. Prema tome, reakcije osjetljivosti mogu da se dese.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Generalno, vakcina protiv hepatitisa B se može istovremeno davati sa vakcinama BCG, DTP, MMR i Polio uz korištenje različitih mjesta aplikacije.

#### **4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost**

##### *Trudnoća*

Efekat HbsAg na razvoj fetusa nije procjenjivan. Međutim, kao i kod svih inaktiviranih virusnih vakcina, rizici za fetus se smatraju zanemarljivim. Euvax B bi trebalo koristiti tokom trudnoće samo ako je zaista neophodno.

##### *Dojenje*

Efekat Euvax B na djecu koja doje, apliciranog njihovim majkama nije procjenjivan u kliničkim studijama. Nikakve kontraindikacije nisu ustanovljene.

##### *Plodnost*

Nisu dostupni podaci koji se odnose na plodnost.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Kod nekih osoba se mogu javiti neželjene reakcije koje mogu da ometaju sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama. Zato oni koji treba da se vakcinišu, treba da budu upozoreni na ovu mogućnost.

#### **4.8. Neželjena djelovanja**

Učestalost neželjenih djelovanja prikazana je na sljedeći način:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često: ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )  
Rijetko: ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )  
Vrlo rijetko: ( $< 1/10000$ )

U sklopu svake grupe učestalosti, različite reakcije su prikazane u opadajućem slijedu u pogledu ozbiljnosti.

*Poremećaji krvnog i limfnog sistema*

Vrlo rijetko: neutropenija

*Gastrointestinalni poremećaji*

Rijetko: mučnina

Često: bolovi u stomaku, proliv, povraćanje

*Opći poremećaji i promjene na mjestu davanja injekcije*

Rijetko: slabost, umor

Često: groznica, induracija tkiva, otok na mjestu davanja injekcije, osjetljivost, upala

Vrlo često: bol na mjestu uboda

*Infekcije i infestacije*

Manje često: monilijaza, rinitis

Laboratorijske pretrage

Rijetko: prolazno povećanje transaminaza

*Poremećaji metabolizma i ishrane*

Često: anoreksija

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*

Rijetko: mialgija, artritis

*Poremećaji nervnog sistema*

Vrlo rijetko: optički neuritis, facijalna paraliza, Guillain-Barre sindrom, pogoršanje multiple skleroze;

Rijetko: glavobolja, vrtoglavica

Često: plakanje bez posebnog razloga, pospanost

*Trudnoća, puerperijum i perinatalne promjene*

Manje često: neonatalna žutica

*Psijhijatrijski poremećaji*

Često: eritematozni osip, eritema

Manje često: Pityriasis rosea, osip, makulopapularni osip

*Vaskularni poremećaji*

Često: hematoma

Apneja kod rane nedonoščadi (rođeni u toku ili prije 28 gestacione nedelje) (vidjeti sekciju 4.4.)

**Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja Euvax B vakcinom.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: vakcina protiv hepatitisa B

ATC oznaka: J07BC01

U uporednom testu za procjenu potentnosti, uočeni su viši stepeni sadržaja antitijela (titar) i niže vrijednosti ED50 kod Euvax-a B kod miševa sa HBsAg koji je nastao iz plazme (referenca NIBSC: šifra 85/65) i takođe viši stepeni sadržaja antitijela nego kod komercijalno raspoloživih rHBsAg u komparativnom testu za procjenu jačine Euvax-a B (vidjeti tabele 1,2).

Tabela 1- Test jačine rHBsAg kod miševa

	Referenca: (NIBSC: šifra 85/65) HBsAg vakcina izvedena iz plazme	Euvax B rekombinantna HBsAG vakcina
ED 50 (µg/mL)	0.13	0.09

Tabela 2 - Test jačine rHBsAG kod pokusnih kunića

	Engerix B (rekombinantna vakcina HBsAg)	Euvax B (rekombinantna vakcina HBsAG)
GMT* (mIU/mL)	32.76	58.87

\*srednje geometrijski titar

#### *Relevantne informacije za Euvax B*

Pet kliničkih studija je obavljeno kod zdravih osoba iz Koreje za procjenu imunogenosti i sigurnosti vakcine protiv hepatitisa B, rekombinantne i izvedene iz DNA kvasca (Euvax B) i to primjenom u intervalima 0,1, i 2 mjeseca i 0,1 i 6 mjeseci, kao i za poređenje titra antitijela poslije vakcinacije sa vakcinom hepatitisa B izvedenom iz plazme sa onima poslije vakcinacije sa rekombinantnom vakcinom protiv hepatitisa B.

Dodatno, provedena je ograničena klinička studija u Vijetnamu za procjenu imunogenosti i sigurnosti Euvax-a B.

Nekoliko različitih parametara je upoređivano u ovim studijama: razlika u starosnoj dobi i po spolu, stepen serokonverzije, geometrijski srednji stepeni sadržaja (titer) antitijela između grupe koja je eksperimentalno vakcinisana (Euvax B) i kontrolne grupe koja je vakcinisana (vakcina izvedena iz plazme) kao i sigurnost grupe vakcinisane Euvax B.

Kada su uočene male razlike u starosnoj dobi i distribuciji u spolu, one nisu imale posljedice na sposobnost za upoređivanje imunogenosti između grupa. Nije bilo razlike u imunogenosti između dvije grupe kada je upoređivan isti plan vakcinacije, ali je 0-, 1-, i 6 mjeseci plan smatran boljim od 0-, 1-, i 2 mjesecnog plana za dugoročnu imunogenost. Imunogenost rekombinantne HBV vakcine je bila dobra kao i HBV vakcine izvedene iz plazme kada se uzmu u obzir stepen serokonverzije i nivoi titara antitijela.

Nije bilo slučajeva uočene HBsAg seropozitivnosti ili epizode kliničkog hepatitisa među subjektima studije tokom ovih studija. Negativne reakcije u studijskoj grupi poslije vakcinacije su bile blage i simptomi su bili privremeni.

Sveukupno, raspoloživi podaci ukazuju da je imunizacija protiv hepatitisa B korištenjem rekombinantne vakcine protiv hepatitisa B izvedene iz kvasca koju proizvodi LG Life Sciences Ltd. (Euvax B) efikasna kako za plan vakcinacije od 2 mjeseca tako i za plan vakcinacije od 6 mjeseci čime se omogućava izbor između plana od vakcinacije od 2 mjeseca i plana vakcinacije od 6 mjeseci zavisno od koristi vakcine. Bezbjednost i imunogenost Euvax B vakcine je dokumentovana u svim starosnim dobima.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nije primjenjivo.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost Euvax B je proučena u studijama sa jednom dozom (oralno i intraperitonealno) kod miševa i pacova i u studiji sa ponovljenim dozama u trajanju do četiri sedmice kod pacova (potkožno).

Mutageni potencijal Euvax-a B je testiran u Ames bakterijskom mutacijskom testu, testu hromozomalne aberacije i mikronukleus testu. Obavljena je serija studija antigenosti, kao i test pasivne kožne anafilaksije (PCA) u sistemima pacov-miš i pokusni kunić-pokusni kunić, plus aktivna sistemska anafilaksija kod pokusnih kunića. Pored toga, test lokalne iritacije Euvax-om B je obavljen kod zečeva.

U akutnim studijama, miševi i pacovi su primili jednu dozu oralno ili intraperitonealno od 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1 ili 2 mg/kg tjelesne težine. Vrijednosti LD50 kod mužjaka i ženki miševa su bile >2 mg/kg (50 ml/kg) i bile su iste i kod pacova. Nije došlo do promjena stepena smrtnosti ili tjelesne težine prouzrokovanih test materijalom. Bilo kakve abnormalnosti u kliničkim nalazima i autopsiji su takođe proučavane u kontrolnoj grupi, pa se zato smatra da to nisu bile specifične reakcije prouzrokovane samim test materijalom. Kao zaključak, akutni toksikološki efekat Euvax-a B kod pacova i miševa je zanemarljiv.

U dodatnim studijama, u toku 4-sedmičnog tretmana pacovi su primali (5 puta sedmično) potkožnim putem doze od 0, 50, 100 ili 200 µg/kg. Nije bilo toksično značajnih niti tretmanskih promjena u kliničkim nalazima, tjelesnoj težini, konzumiranju hrane, konzumiranju vode, hematološkim nalazima, biokemiji krvi, značajnih nalaza u autopsiji ni težini organa. Kao zaključak, nikakve abnormalnosti vezane za tretman nisu bile uočene.

Potencijalna mogućnost Euvax-a B da inducira genetsko oštećenje je ispitivana u *in vitro* studijama. Rezultati su demonstrirali nedostatak mutagenog potencijala Euvax-a B.

Obavljeno je i uvođenje reverzibilnih mutacija kod *Salmonella typhimurium* u skladu sa metodom Ames, sa i bez metaboličke aktivacije pri koncentracijama Euvax-a B koje su se kretale između 10 i 2000 ng/pločici. Euvax B u bilo kojoj koncentraciji nije doveo do povećanja broja kolonija sa reverzibilnim mutacijama.

Uvođenje hromozomalne aberacije je procjenjivano na kulturama fibroblasta plućnih ćelija kineskog hrčka sa koncentracijama Euvax-a B u dijapazonu od 5, 10 i 20 µl/ml. Hromozomalna aberacija nije uočena.

Uvođenje mikronukleus formacije u ćelije koštane srži je procjenjivano kod pacova sa koncentracijama Euvax-a B od 0.1, 0.2, i 0.4 mg/kg. Nije došlo do značajnog povećanja mikronukleusa u grupama koje su testirane Euvax-om B.

Kod testa pasivne kožne anafilaksije pacova/miša (PCA) serum miša senzibiliran sa Euvax B nije proizveo reakcije na miševima. Kod testa aktivne anafilaksije pokusnih kunića, Euvax B je pokazao neznatan potencijal za uzrokovanje blagih anafilaktičkih reakcija kao što su uriniranje i defekacija. Kod testa pasivne kožne anafilaksije na pokusnim kunićima (PCA), serum pokusnih kunića senzibiliran sa Euvax B nije proizveo reakcije kod izazvanih pokusnih kunića. Kao zaključak, Euvax B nije pokazao antigenost u studijama koje su koristile PCA test i pokazao je slab potencijal za antigenost kod aktivnog anafilaktičkog testa na pokusnim kunićima.

U testu lokalne iritacije kod zeca, indeks primarne iritacije (P.I.) Euvax-a B nakon Draize-ovog metoda je bio 0 pri eksperimentalnim uslovima i zaključeno je da Euvax B ne izaziva lokalnu iritaciju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Aluminijum hidroksid (gel),  
Kalijum fosfat monobazni

Natrijum fosfat dvobazni  
Natrijum hlorid,  
Voda za injekcije

#### **6.2. Inkompatibilnosti**

U nedostatku studija o kompatibilnosti, ova vakcina se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

#### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Kutija sa 1 bočicom od bezbojnog stakla, sa po 0.5 ml suspenzije za injekciju

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Dobro protresti prije upotrebe, jer se tokom skladištenja može pojaviti fini bijeli talog sa bistrim supernatantom.

Prije upotrebe vakcinu treba dobro protresti kako bi se dobila bijela suspenzija, blago neprozirna.

Vakcinu treba vizuelno provjeriti na prisustvo stranih čestica i / ili izmjene fizičkog izgleda

U slučaju da se primjete bilo koje od ovih promjena, vakcina se baca.

Bilo koji nekorišten lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Sanofi Pasteur S.A.

2 avenue Pont Pasteur, 69007 Lion, Francuska

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

LG Life Sciences Ltd.

129 Seokam-ro, Iksan-si, Jeollabuk-do, Koreja

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PHARMA MAAC d.o.o.

Bačići b.b., Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-856/17 od 25.08.2017.