

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Euvax B Pediatric 10 µg/0,5ml suspensie injectabilă  
Vaccin hepatitic B recombinant (ADNr) (adsorbit)

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) conține:

Antigen de suprafață al virusului hepatitic B (AgHBs) <sup>1,2</sup> : 10 micrograme

<sup>1</sup>adsorbit pe hidroxid de aluminiu hidratat (0,25 miligrame Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup>produs în celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae*) prin tehnologie ADN recombinant

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie albă slab opacă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Acest vaccin este indicat pentru imunizare împotriva infecției determinate de subtipurile cunoscute ale virusului hepatitic B.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### Populația pediatrică (nou născuți, sugari și copii cu vârsta mai mică de 15 ani)

La copii (nou născuți, sugari și copii cu vârsta mai mică de 15 ani) doza recomandată este de 0,5 ml și conține 10 micrograme Ag HBs.

Schema de imunizare constă din trei doze de vaccin administrate conform următoarei scheme:

- Prima doză: la o dată aleasă
- A doua doză: la o lună de la administrarea primei doze
- A treia doză: la șase luni de la administrarea primei doză

Doza de rapel: OMS nu recomandă doza de rapel, deoarece s-a demonstrat că imunizarea cu o serie de 3 doze de vaccin hepatitic B oferă protecție pentru o perioadă de 15 ani, iar un răspuns protector anamnestic apare după expunerea la VHB, chiar dacă valoarea anticorpilor protectori s-a diminuat în timp. Cu toate

acestea, câteva programe locale de vaccinare din lume includ o recomandare a dozei de rapel iar acestea trebuie respectate.

La anumite populații, se poate utiliza o schemă alternativă de administrare a vaccinului (luna 0, după o lună și după două luni) cu doza de rapel după 12 luni (de exemplu, nou născuți din mame infectate cu virus hepatitic B, persoane care au fost sau posibil au fost expuse recent la virus sau persoane care călătoresc în zone cu risc foarte mare).

La pacienții hemodializați sau la cei cu imunodeficiență pot fi necesare doze suplimentare de vaccin, deoarece este posibil să nu se obțină titrul protector de anticorpi (>10 UI/l) după seria de imunizare primară.

#### Mod de administrare

Euvax B Pediatric se injectează numai intramuscular.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea Euvax B Pediatric trebuie amânată la pacienții cu afecțiuni febrile acute, severe.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu scleroză multiplă, orice stimulare a sistemului imunitar poate induce exacerbarea simptomelor. De aceea, pentru acești pacienți, avantajele vaccinării împotriva hepatitei B trebuie evaluate în raport cu riscurile exacerbării sclerozei multiple.

Se consideră că la pacienții cu hepatită B în fază latentă sau evolutivă nu se poate obține protecția prin vaccinare.

La fel ca în cazul oricăror vaccinuri injectabile, trebuie să fie disponibil permanent tratament medical adecvat, pentru situația apariției - în cazuri rare, de reacții anafilactice ca urmare a administrării vaccinului.

A se agita înainte de administrare, deoarece pe durata păstrării, se poate forma un depozit alb fin, cu un supernatant incolor, limpede.

Euvax B Pediatric nu trebuie administrat în regiunea gluteală (fesieră) și nu trebuie administrat intravenos.

Tiomersalul (un compus organomercuric) a fost utilizat în procesul de fabricație al acestui produs și reziduuri sunt prezente în produsul finit. Prin urmare, pot să apară reacții de sensibilizare.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În general, vaccinul hepatitic B poate fi administrat concomitent cu vaccinul BCG, DTP, MMR, Polio, folosind zone diferite de injectare.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Nu s-a evaluat efectul Ag HBs asupra dezvoltării fetale. Totuși, ca în cazul oricăror vaccinuri cu virusuri inactivate, riscul pentru făt este considerat neglijabil. Euvax B Pediatric trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

#### *Alăptarea*

Nu s-a evaluat prin studii clinice efectul Euvax B Pediatric asupra sugarilor alimentați la sân, ca urmare a administrării acestui vaccin la mamă. Nu s-au stabilit contraindicații.

#### *Fertilitatea*

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

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

La unele persoane pot să apară reacții adverse care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. De aceea, persoanele care urmează să fie vaccinate trebuie atenționate despre această posibilitate.

#### 4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse sunt prezentate pe baza următoarei frecvențe:

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 cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### **Tulburări ale sistemului nervos:**

*Rare:* cefalee, amețeală

*Foarte rare:* nevrite multiple, nevrite optice, paralizie facială, exacerbare a sclerozei multiple și sindrom Guillain-Barré.

##### **Tulburări gastro-intestinale:**

*Rare:* greață, vărsături

##### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:**

*Rare:* mialgie, artralgie

##### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:**

*Frecvente:* eritem, durere, tumefiere sau febră ușoară; aceste simptome dispar după 2 zile

*Rare:* Hipertermie (peste 38,8°C), stare generală de rău, astenie

##### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**

*Rare:* erupție cutanată tranzitorie

##### **Investigații diagnostice:**

*Rare:* creștere tranzitorie a transaminazelor.

##### **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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### 4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccin hepatitic B, codul ATC: J07BC01

Într-un test comparativ destinat evaluării potenței Euvax B după administrarea acestuia la șoarece, s-au observat valori mai mari ale titrurilor de anticorpi și mai mici ale ED<sub>50</sub>, decât în cazul administrării de Ag HBs derivat din plasmă (referință NIBSC: codificat 85/65), ca și titruri de anticorpi mai mari decât după administrarea de rAgHBs disponibil pe piață, (Tabelul 1, 2).

Tabelul 1 Test de potență a rAgHBs la șoarece

	<b>Referință</b> <b>(NIBSC: codificat 85/65)</b> vaccin Ag HBs derivat din plasma	<b>Euvax B</b> vaccin recombinant AgHBs
ED <sub>50</sub> (μg/ml)	0,13	0,09

Tabelul 2 Test de potență a rAgHBs la cobai

	<b>Engerix B</b> (vaccin recombinant AgHBs)	<b>Euvax B</b> (vaccin recombinant AgHBs)
TMG* (mUI/ml)	32,76	58,87

\*TMG: Titru mediu geometric

#### *Informații relevante pentru Euvax B Pediatric*

S-au realizat 5 studii clinice la persoane sănătoase din Coreea pentru a evalua imunogenicitatea și siguranța vaccinului hepatitic B recombinant derivat din ADN de levuri de drojdie (Euvax B), prin administrare la intervale de 0-, 1- și 2 luni și respectiv 0-, 1- și 6 luni, și pentru a compara titrurile de anticorpi după vaccinare cu un vaccin hepatitic B derivat din plasmă cu cele după vaccinare cu vaccin recombinant hepatitic B. În plus, s-a realizat un studiu clinic restrâns în Vietnam, pentru a evalua imunogenicitatea și siguranța Euvax B.

În timpul acestor studii s-au comparat mai mulți parametri diferiți: diferența distribuirii pe vârste și sex, rata de seroconversie, titrurile medii geometrice între grupul la care s-a administrat Euvax B și grupul de control la care s-a administrat vaccin derivat din plasmă, ca și siguranța în cadrul grupului vaccinat cu Euvax B.

Atunci când s-au observat mici diferențe între distribuirea pe sex și vârstă, acestea nu au avut nici o consecință asupra capacității de comparare a imunogenicității între grupuri.

N-au existat diferențe privind imunogenicitatea între cele două grupuri după compararea aceleiași scheme de vaccinare, dar schema de administrare la 0-, 1- și 6 luni s-a considerat a fi mai bună decât schema de administrare la 0-, 1- și 2 luni în ceea ce privește imunogenicitatea pe termen lung. După analizarea ratelor de seroconversie și a valorii titrului de anticorpi, imunogenicitatea vaccinului hepatitic B recombinant a fost la fel de bună ca cea a vaccinului hepatitic B derivat din plasmă.

În timpul acestor studii nu s-a observat nici un caz de seropozitivitate cu AgHBs sau episod de hepatită clinică la subiecții participanți. După vaccinare, reacțiile adverse observate în grupurile din studii au fost ușoare, iar simptomele au fost tranzitorii.

În general, datele disponibile indică faptul că imunizarea împotriva hepatitei B prin utilizarea vaccinului recombinant hepatitic B, derivat din levuri, produs de LG Life Sciences Ltd. (Euvax B) este eficace atât pentru schema de administrare după 2 luni cât și pentru schema de administrare după șase luni, făcând posibilă alegerea între cele două scheme (la 2 și, respectiv, 6 luni), în funcție de circumstanțe. Siguranța și imunogenicitatea Euvax B au fost documentate la toate grupele de vârstă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea Euvax B s-a evaluat în studii cu administrare de doză unică (oral și intraperitoneal), la șobolan și șoarece și în studii cu administrare de doze repetate cu durata de până la 4 săptămâni la șobolan (subcutanat). Potențialul mutagen al Euvax B s-a evaluat prin testul de mutații bacteriene Ames, testul de aberații cromozomiale și testul cu micronuclei. S-au efectuat o serie de studii de antigenicitate, ca și testul de anafilaxie cutanată pasivă (ACP), în sistemul șoarece-șobolan și sistemul cobai-cobai, plus testul de anafilaxie sistemică activă la cobai. În plus, s-a realizat testarea Euvax B privind iritațiile locale, la iepure.

În studiile acute, la șoarece și șobolan s-a administrat o doză unică orală sau intraperitoneală de 0, 0,125, 0,25, 0,5, 1 sau 2 mg/kg. Valorile DL50 la șoarecii masculi și femele au fost >2 mg/kg (50 ml/kg), și au fost aceleași și la șobolan. N-au existat modificări ale ratei mortalității sau de greutate, determinate de materialele folosite la testare. Anomaliile din rezultatele clinice cât și de la necropsie au fost observate și la grupul de control, de aceea s-a considerat că nu au existat reacții specifice determinate de materialul folosit la testare. În concluzie, efectul toxicologic acut al Euvax B asupra șoarecilor și șobolanilor a fost neglijabil.

În studiile subacute, șobolanilor li s-a administrat subcutanat tratament timp de 4 săptămâni (de 5 ori pe săptămână), în doze de 0, 50, 100 sau 200 μg/kg. În rezultatele clinice, greutatea corporală, consumul de hrană, consumul de apă, hematologia, biochimia sanguină, rezultatelor brute ale necropsiei și în greutatea organelor nu au existat modificări semnificative din punct de vedere toxicologic asociate tratamentului. În concluzie, nu s-au observat anomalii asociate tratamentului.

În studii *in vitro* s-a investigat potențialul Euvax B de a induce defecte genetice. Rezultatele au demonstrat că Euvax B nu are potențial mutagen.

S-a studiat inducerea de mutații inverse la *Samonella typhimurium* prin metoda Ames, atât cu activare metabolică cât și fără, la concentrații ale Euvax B variind între 10 și 2000 ng/lamelă. În nici o concentrație, Euvax B nu a indus creșterea numărului de colonii prin mutație inversă.

Inducerea de aberații cromozomiale s-a evaluat pe culturi de fibroblaști de plămân de hamster chinezesc la o concentrație de Euvax B variind între 5, 10 și 20 μg/ml. Nu s-au observat aberații cromozomiale.

La șobolan s-a evaluat inducerea de formațiuni micronucleice în celule de măduvă osoasă, în concentrații ale Euvax B de 0,1, 0,2 și 0,4 mg/kg. Nu s-au observat creșteri semnificative ale micronucleilor în grupurile tratate cu Euvax B.

În testul de anafilaxie cutanată pasivă (PCA) la șobolan/șoarece, serul prelevat de la șoareci sensibilizați cu Euvax B nu a produs nici o reacție la șobolanii supuși probei declanșatoare. În testul de anafilaxie cutanată activă la cobai, Euvax B a demonstrat un oarecare potențial de a induce reacții anafilactice ușoare, cum ar fi urinare sau defecație. Într-un test de anafilaxie cutanată pasivă (PCA) cobai- cobai, serul prelevat de la cobai sensibilizați cu Euvax B nu a provocat nici o reacție la cobaii supuși probei declanșatoare. În concluzie, în studiile în care s-a utilizat testul PCA Euvax B nu a demonstrat deloc antigenicitate și a demonstrat un potențial scăzut de antigenicitate în testul de anafilaxie activă la cobai.

În testul pentru iritații locale efectuat la iepure, indicele de iritație primară (P.I.I.) al Euvax B, prin aplicarea metodei Draize, a fost 0 în condiții experimentale, de aceea s-a concluzionat că Euvax B nu prezintă proprietăți de declanșare de iritații cutanate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de aluminiu (gel)  
Fosfat de potasiu monobazic  
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat  
Clorură de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest vaccin 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), în ambalajul original.  
A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 flacon unidoză din sticlă incoloră a 0,5 ml suspensie injectabilă.  
Cutie cu 10 flacoane unidoză din sticlă incoloră a câte 0,5 ml suspensie injectabilă.  
Cutie cu 20 flacoane unidoză din sticlă incoloră a câte 0,5 ml suspensie injectabilă.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

După depozitare poate fi observată o depunere albă, fină, cu un supernatant clar, incolor.

Înainte de administrare, vaccinul trebuie agitat energic pentru a obține o suspensie albă, ușor opacă.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru a detecta orice corp străin și/sau variație a aspectului fizic. În eventualitatea în care se observă oricare dintre aceste modificări, vaccinul se aruncă.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

LG Chem Life Sciences Poland Sp. Zo.o.  
Ul. Grzybowska 80/82 00 -844 Varșovia, Polonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5833/2013/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2018