

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОПОРАЗВАНЕТО	
СЕРИОСНИ ПАЗАЖИ	11-76301, 11-7631
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА №	19.06.07г.
№ 8/17.06.2003	СКОТЕНБИ-В

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт.

Euvax B™ (Hepatitis B vaccine, recombinant)
Еувакс Б (Хепатит Б ваксина, рекомбинантна)

2. Количествен и качествен състав.

Един милилитър (1 ml) ваксина съдържа като лекарствено вещество 20 µg пречистен повърхностен антиген на вируса на хепатит Б (purified HBsAg).
За помощните вещества (виж т. 6.1.).

3. Лекарствена форма.

Инжекционна суспенсия, бяла леко опалесцираща.

4. Клинични данни.

4.1. Показания.

Euvax B е показан за активна имунизация срещу инфекции, причинени от всички известни субтипове на вируса на хепатит Б.

4.2. Дозировка и начин на приложение.

Euvax B е само за интрамускулно приложение.

Една доза ваксина за деца (новородени и деца до 15 години включително) е с обем 0,5 ml и съдържа 10 µg HBsAg.

Една доза ваксина за възрастни (над 16 години) е с обем 1,0 ml и съдържа 20 µg HBsAg.

Имунизационната схема се състои от три дози ваксина, приложени по следния начин:

- Първа доза: на избрана дата
- Втора доза: един месец след първата доза
- Трета доза: шест месеца след първата доза

При определени групи от пациенти (новородени от майки, инфектирани с вируса на хепатит Б; лица, които са или ще бъдат в контакт с вируса; или пътуващи в области с висок риск от заразяване с хепатит Б вирус) ваксината може да бъде приложена по алтернативна имунизационна схема - приложение на една доза ваксина на избрана дата; един месец след първата доза; два месеца след първата доза и една подсилваща доза на 12^{мес} месец след първата доза.

При пациенти на хемодиализа или с имунен дефицит може да се наложи приложение на допълнителна(и) доза(и) ваксина, тъй като при такива пациенти след първичната имунизация е възможно да не бъде достигнат защитен титър на антителата (≥ 10 IU/l).

4.3. Противопоказания.



Хепатит В ваксината не трябва да бъде прилагана на лица с известна свръхчувствителност към някоя от съставките ѝ.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Приложението на Euvax В трябва да се отложи при пациенти, страдащи от остро, тежко фебрилно състояние.

При пациенти, страдащи от множествена склероза (MS), всяка стимулация на имунната система може да доведе до обостряне на симптомите на множествената склероза. Поради това, за такива пациенти трябва да се прецени дали ползата от ваксинацията надвишава рисковете от изостряне на множествената склероза.

Счита се, че ваксината не може да защити пациенти, които са в латентен или напреднал стадий на хепатит В инфекция.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да има готовност за подходяща медицинска намеса и лечение, в случай на редки анафилактични реакции след приложение на лекарствения продукт.

Ваксината трябва да се разклати добре преди употреба, тъй като при съхранението ѝ може да се образува фина бяла утайка с прозрачна безцветна супернатанта.

Euvax В не трябва да се прилага в глутеалната област.

Euvax В не трябва да се прилага интравенозно.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Хепатит В ваксината може да бъде приложена едновременно с BCG, ДТК, комбинирана морбили-паротит-рубеола ваксина, полиомиелитна ваксина, като се използват различни инжекционни места.

4.6. Бременност и кърмене

Ефектът на HBsAg върху ембрионалното развитие не е оценяван.

Въпреки това, както при всички инактивирани вирусни ваксини, рисковете за плода се считат за незначителни. По време на бременност Euvax В трябва да се прилага само когато е изключително необходимо.

При проведените клинични изпитвания не е оценяван ефекта върху кърмачета, на ваксина, приложена на техните майки.

Кърменето не се счита за противопоказание за приложение на Euvax В.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Ваксината не оказва влияние върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Чести:

Могат да бъдат наблюдавани местни реакции като зачервяване, болка, подуване или леко повишение на телесната температура. Тези симптоми изчезват в рамките на два дни.

Редки:

Повишение на телесната температура (над 38,8 °C).

Системни реакции като неразположение, отпадналост, главоболие, гадене, повръщане, световъртеж, мускулни болки или артрит.



Кожен обрив и временно повишение на стойностите на чернодробните трансминази.

Много редки:

Не е установена причинно-следствена връзка с ваксината при множествен неврит, оптичен неврит, парализа на лицевия нерв, обостряне на множествената склероза и синдром на Guillain-Barre.

Този лекарствен продукт съдържа тиомерсал (като консервант) и могат да се наблюдават алергични реакции, предизвикани от него.

4.9. Предозиране.

Не се отнася за случая.

5. Фармакологични данни.

5.1. Фармакодинамични свойства

Установени са по-високи титри на антителата и по-ниски стойности на ED₅₀ при изпитването за имуногенност на Euvax B на мишки, в сравнение с получен от човешка плазма HBsAg (стандарт NIBSC: код 85/65). По-високи са и титрите на антителата, установени при оценка активността на Euvax B, сравнени с тези след приложение на rHBsAg, намиращ се в търговската мрежа.
(Таблица 1, 2).

Таблица 1. Изпитване за активност на rHBsAg на мишки

	Reference (NIBSC : coded 85/65) плазмена HBsAg ваксина	Euvax B рекомбинантна HBsAg ваксина
ED ₅₀ (µg/ml)	0.13	0.09

Таблица 2. Изпитване за активност на rHBsAg на морски свинчета

	Engerix B рекомбинантна HBsAg ваксина	Euvax B рекомбинантна HBsAg ваксина
GMT* (mIU/ml)	32.76	58.87

*GMT : Среден геометричен титър

5.2. Информация за Euvax B.

За оценка имуногенността и безопасността на Euvax B™ (ДНК рекомбинантна, получена от дрожди, хепатит Б ваксина) при приложение на 0-, 1- и 2^{ра} месец, и на 0-, 1- и 6^{ти} месец, и за сравнение титрите на антителата след ваксинация с плазмена HBsAg ваксина



рекомбинантна HBV ваксина, са проведени пет клинични изпитвания сред здрави корейци. В допълнение, за оценка имуногенността и безопасността на Euvax B™, е извършено малко по обхват клинично проучване във Виетнам.

При тези проучвания са сравнени няколко различни параметри: разлика в разпределението по възраст и пол, ниво на сероконверсия, средни геометрични титри между експерименталната ваксинална група (Euvax B™) и контролната ваксинална група (плазмена ваксина), както и безопасността на ваксината в групата пациенти, на които е приложен Euvax B.

Установяването на малки разлики в разпределението по пол и възраст не пречи на сравнението на имуногенността между групите. Не е установена разлика в имуногенността между двете групи, в случай, че при сравнението е използвана една и съща ваксинална схема. Счита се обаче, че по отношение продължителността на осигурения имунитет, схемата 0-, 1-, 6^и месец е по-добра от схемата 0-, 1- 2^{ри} месец. Като са взети предвид нивата на сероконверсия и нивата на антителата е установено, че имуногенността на рекомбинантната HBV ваксина е била също толкова висока, колкото и на плазмената HBV ваксина.

По време на тези проучвания серологично не са установени случаи на лица, положителни за HBsAg. Не са установени и случаи на клинично изявен хепатит сред включените в проучването пациенти. Наблюдаваните след ваксинацията нежелани лекарствени реакции в отделните групи са били леки, а симптомите временни.

Обобщено, наличните данни показват, че имунизацията срещу хепатит Б с рекомбинантна хепатит Б ваксина, получена от дрожди и произведена от LG Chemical Ltd. (Euvax B™) е ефикасна, независимо от схемата (двумесечна или шестмесечна). Това прави възможен избора между двумесечната и шестмесечната схема за ваксинация, в зависимост от удобството на пациента. Безопасността и имуногенността на Euvax B са документирани при всички възрастови групи.

5.3. Предклинични данни за безопасност.

Токсичността на Euvax B е проучвана в изпитвания с приложение на една доза ваксина (перорално и интраперитонеално) на плъхове и мишки, и в проучвания с повтарящи се дози ваксина за четири седмици (подкожно) на плъхове. Мутагенният потенциал на Euvax B е изследван в Ames bacterial mutation test, в изпитване за хромозомни изменения и в micronucleus test. Били са проведени поредица от изпитвания за антигенност, както и изпитвания за пасивна кожна анафилаксия в система мишка - плъх и система морско свинче - морско свинче. Извършени са и изпитвания за активна системна анафилаксия върху морски свинчета и за местно дразнене на Euvax B върху зайци.

При изпитванията за остра токсичност, на мишки и плъхове перорално или интраперитонеално е приложена една доза ваксина в количество 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1 или 2 mg/kg т. тегло. Стойностите за LD₅₀ при мъжките и женските мишки са били > 2 mg/kg (50 ml/kg) и съвпадат с тези при плъховете. Не е имало промени в смъртността или в теглото на животните, свързани с изпитваната проба. Наблюдавани са били клинични отклонения и патологични находки при аутопсия на животни от контролната група, поради което се счита че това са неспецифични реакции, непредизвикани от изпитвания материал. В заключение, счита се, че острият токсикологичен ефект на Euvax B при плъхове и мишки е незначителен.



При изпитванията за подостра токсичност, на плъхове е прилагано третиране с ваксината с продължителност 4 седмици (5 пъти седмично), подкожно, в дози 0; 50; 100 или 200 µg/kg. Не са наблюдавани токсикологично значими, свързани с ваксинацията промени в клиничната находка, телесното тегло, консумацията на храна и вода, хематологичните и биохимичните параметри, макроскопските находки при аутопсия и в теглото на органите. В заключение, не са били наблюдавани значими отклонения, предизвикани от приложението на лекарствения продукт.

Потенциалът на Euvax B за индукция на генетична увреда е проучван в in-vitro изпитвания. Резултатите са показали, че Euvax B няма мутагенен потенциал. Индукцията на обратни мутации в *Salmonella typhimurium* (method of Ames) е провеждана с или без метаболитна активация, при концентрации на Euvax B от 10 до 2000 ng/петри. Нито една концентрация на Euvax B не е довела до повишаване броя на колонии с обратна мутация.

Индукцията на хромозомни изменения е изпитвана с Euvax B в концентрации 5, 10 или 20 µg/ml върху култури от белодробни фибробласти на китайски хамстер. Не са установени хромозомни изменения.

Индукцията на образуване на микроядра в клетки от костен мозък е изпитвана при плъхове с Euvax B в концентрации 0.1, 0.2 и 0.4 mg/kg. Няма значимо увеличение на микроядрата в третираните с Euvax B групи.

При изпитването за пасивна кожна анафилаксия (PCA test) върху плъхове/мишки, серум от мишки, третирани с Euvax B, не предизвиква отговор у плъхове. При изпитването за активна анафилаксия върху морски свинчета, Euvax B показва известен потенциал за предизвикване на лек анафилактичен отговор като уриниране или дефекация. При изпитването за пасивна кожна анафилаксия (PCA test) върху морско свинче/морско свинче, серум от морско свинче, третирано с Euvax B, не предизвиква отговор у морско свинче. В заключение, Euvax B не показва антигенност в проучванията, които използват PCA test, и показва нисък потенциал за антигенност при изпитванията за активна анафилаксия върху морски свинчета.

При изпитванията за местно дразнене върху зайци, първичният индекс на дразнене (P.I.I.) на Euvax B след Draize method е бил 0 в условията на опита. Това дава основание да се счита, че Euvax B е без дразнещи за кожата свойства.

6. Фармацевтични данни.

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в обем 1,0 ml

Адювант	: Алуминиев хидроксид гел (количество алуминий)	0,5 mg
Консервант	: Тиомерсал	0,1 mg/ml
Буфериращо вещество	: Калиев дихидроген фосфат	q.s.
	: Динатриев хидроген фосфат	q.s.



Тонизиращо
вещество : Натриев хлорид 8,5 mg
разтворител : Вода за инжекции до 1,0 ml

6.2. Физикохимични несъвместимости.
Не са известни.

6.3. Срок на годност.
Срокът на годност на Euvax B е 36 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение.
При температура от +2° C до +8° C, в хладилник. Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката.

Флакони от безцветно, прозрачно, без мехурчета стъкло.
Еластомерна запушалка.

Картонена кутия, съдържаща:

- 10 µg/0,5 ml × 1; 20 флакони.
- 20 µg/1,0 ml × 1; 20 флакони.

6.6. Препоръки при употреба.

Ваксината трябва да се разклати добре преди употреба.
Прилага се чрез интрамускулна инжекция.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.
Aventis Pasteur Korea
8th Fl. Handok bldg., 735
Yoksam 1-dong, Kangnam-ku
Seoul, Korea

8. Регистрационен номер: 9800167 ; 9800168

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението). 03.06.1998

10. Дата на /частична/ актуализация на текста: 01.2003

