

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Engerix B za djecu 10 mikrograma/0,5 ml suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv hepatitisa B (rDNK), adsorbirano (HBV)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

površinski antigen virusa hepatitisa B^{1,2} 10 mikrograma

¹ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani ukupno: 0,25 miligrama Al³⁺

² proizveden na stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Mutna bijela suspenzija. Stajanjem se može formirati fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Nakon protresanja cjepivo ima izgled mutne bijele suspenzije.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Engerix B za djecu indiciran je za aktivnu imunizaciju novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata do uključivo 15 godina protiv infekcije virusom hepatitisa B (HBV) uzrokovane svim poznatim podtipovima.

Može se očekivati da će cijepljenje cjepivom Engerix B za djecu spriječiti i hepatitis D, budući da se hepatitis D (koji uzrokuje delta agens) ne javlja bez prisutnosti infekcije hepatitisom B.

Primjena ovog cjepiva treba se temeljiti na službenim preporukama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza cjepiva od 10 mikrograma (u suspenziji od 0,5 ml) namijenjena je za primjenu u djece mlađe od 16 godina, uključujući novorođenčad. Doza cjepiva od 20 mikrograma (u suspenziji od 1 ml) namijenjena je za primjenu u osoba u dobi od 16 godina i starijih.

Međutim, doza cjepiva od 20 mikrograma/1 ml može se primijeniti i u osoba u dobi od 11 do uključivo 15 godina prema rasporedu cijepljenja od 2 doze (0, 6 mjeseci), u situacijama malog rizika infekcije hepatitisom B tijekom ciklusa cijepljenja i kada se može osigurati suradljivost tijekom

cijelog ciklusa cijepljenja (vidjeti dijelove 4.2. i 5.1. Sažetka opisa svojstava lijeka cjepiva Engerix B za odrasle).

Raspored primarnog cijepljenja

- Djeca mlađa od 16 godina:

Mogu se preporučiti dva rasporeda primarnog cijepljenja:

Raspored: 0, 1 i 6 mjeseci, pruža optimalnu zaštitu u sedmom mjesecu i dovodi do visoke koncentracije protutijela.

Ubrzani raspored cijepljenja: 0, 1, 2 i 12 mjeseci, koji će pružiti zaštitu brže i za koji se očekuje da će osigurati bolju suradljivost pacijenta. Prema ovom rasporedu četvrtu dozu treba primijeniti 12 mjeseci nakon prve doze kako bi se osigurala dugotrajna zaštita jer su koncentracije nakon treće doze niže od onih koje se postižu sa rasporedom 0, 1, 6 mjeseci. U male djece ovaj ubrzani raspored omogućuje istovremenu primjenu cjepiva protiv hepatitisa B s ostalim cjepivima koja se primjenjuju u dječjoj dobi.

- Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega uključujući bolesnike na hemodijalizi:

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući bolesnike na hemodijalizi, imaju smanjeni imunološki odgovor na cjepiva protiv hepatitisa B. Može se primijeniti cjepivo Engerix B za djecu (10 µg/0,5 ml) prema rasporedu: 0, 1, 2 i 12 mjeseci, ili 0, 1 i 6 mjeseci. Na temelju iskustva s odraslim osobama, cijepljenje cjepivom s višim dozama antigena može poboljšati imunološki odgovor. Treba razmotriti serološko testiranje nakon cijepljenja. Možda će biti potrebne dodatne doze cjepiva kako bi se osigurala zaštitna razina anti-HBs protutijela ≥ 10 mIU/ml.

- Poznata ili pretpostavljena izloženost HBV-u:

U okolnostima nedavnog kontakta s HBV-om (npr. ubod kontaminiranom iglom) prva doza cjepiva Engerix B za djecu može se primijeniti istodobno s hepatitis B imunoglobulinom (HBIG), ali obavezno na različita mjesta uboda (vidjeti dio 4.5.). Treba preporučiti raspored imunizacije: 0, 1, 2, 12 mjeseci.

- Novorođenčad majki koje su nosioci HBV-a:

Imunizacija takve novorođenčadi cjepivom Engerix B za djecu (10 µg/0,5 ml) treba započeti po rođenju, a moguća su dva rasporeda cijepljenja. Može se koristiti bilo raspored 0, 1, 2 i 12 mjeseci, bilo 0, 1, 6 mjeseci; međutim, prvi raspored dovodi do bržeg imunološkog odgovora. Ukoliko je dostupan, HBIG mora se primijeniti istodobno s cjepivom Engerix B za djecu, ali na različitom mjestu uboda, jer to može povećati zaštitnu učinkovitost.

Raspored imunizacije može se prilagoditi nacionalnim propisima u skladu s preporučenom dobi za primjenu ostalih cjepiva u dječjoj dobi.

Doza docjepljivanja

Trenutno dostupni podaci ne podržavaju potrebu za docjepljivanjem u imunokompetentnih osoba koje su odgovorile na cjeloviti ciklus primarne imunizacije.

Međutim, u imunokompromitiranih osoba (npr. bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, bolesnici na hemodijalizi, HIV pozitivne osobe) treba primijeniti dozu docjepljivanja kako bi se koncentracije anti-HBs protutijela održale jednakim prihvaćenoj zaštitnoj razini od 10 mIU/ml ili iznad nje. Za takve imunokompromitirane osobe preporuča se testiranje svakih 6-12 mjeseci nakon cijepljenja.

Treba uzeti u obzir nacionalne preporuke za docjepljivanje.

Primjena različitih cjepiva protiv hepatitisa B

Vidjeti dio 4.5.

Način primjene

Potreban je oprez pri rukovanju lijekom i primjeni lijeka.

Engerix B za djecu primjenjuje se intramuskularno, injekcijom u deltoidno područje u djece, odnosno anterolateralni dio bedra novorođenčadi, dojenčadi i male djece.

Iznimno se cjepivo može primijeniti supkutano u bolesnika s trombocitopenijom ili poremećajem zgrušavanja krvi.

Ograničeno samo za primjenu u zdravstvenoj ustanovi, u kojoj treba biti dostupna odgovarajuća oprema za oživljavanje.

Plan cijepjenja treba se temeljiti na službenim preporukama.

4.3. Kontraindikacije

Engerix B za djecu ne smije se davati osobama s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., niti osobama koje su pokazale znakove preosjetljivosti nakon prethodne primjene cjepiva Engerix B za djecu.

Kao i kod drugih cjepiva, primjenu cjepiva Engerix B za djecu treba odgoditi u osoba s težom akutnom bolešću i vrućicom. Međutim, lakša infekcija nije kontraindikacija za imunizaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjere opreza pri uporabi

Sinkopa može nastupiti nakon ili čak prije bilo kojeg cijepjenja, posebice u adolescenata, kao psihogena reakcija na ubod igle. Ovo stanje može biti popraćeno s nekoliko neuroloških znakova poput prolaznog zamućenja vida, parestezija i toničko-kloničkih pokreta udova tijekom oporavka. Važno je na adekvatan način provoditi cijepjenje imajući spomenuto u vidu, a kako bi se izbjegle ozljede prilikom gubitka svijesti.

Engerix B za djecu se ne smije primijeniti u glutealno područje ili intradermalno jer bi se time mogao umanjiti imunološki odgovor.

Engerix B za djecu ni pod kojim se okolnostima ne smije primijeniti intravenski.

Kao i kod svih cjepiva koja se injiciraju, uvijek mora biti osiguran odgovarajući medicinski postupak i liječnički nadzor zbog moguće rijetke pojave anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Zaštita

Zbog dugog razdoblja inkubacije hepatitisa B moguća je nazočnost neprepoznate infekcije u vrijeme imunizacije. U takvim slučajevima cjepivo možda neće spriječiti razvoj hepatitisa B.

Cjepivo neće spriječiti infekciju jetre uzrokovanu drugim poznatim patogenim uzročnicima kao što su virus hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E.

Kao i kod ostalih cjepiva, zaštitni imuni odgovor možda se neće postići u svih cijepljenih osoba.

Kao i kod drugih cjepiva za intramuskularnu primjenu, i ovo cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije, kao i u osoba na antikoagulantnoj terapiji, jer u njih može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene. U tih se osoba cjepivo iznimno može primijeniti supkutano, iako time raste rizik pojave lokalnih reakcija.

Zabilježen je niz čimbenika koji mogu umanjiti imunološki odgovor na cjepiva protiv hepatitisa B. Oni uključuju muški spol, pretilost, pušenje, način primjene cjepiva te neke postojeće kronične bolesti. Treba razmotriti serološko testiranje osoba u kojih bi mogao postojati rizik izostanka postizanja serološke zaštite nakon cjelovite imunizacije cjepivom Engerix B za djecu. U osoba koje ne razviju ili razviju slabiji imuni odgovor na cjelovitu imunizaciju, treba razmotriti primjenu dodatnih doza.

Posebne populacije

U bolesnika s kroničnom bolešću jetre ili HIV infekcijom, kao i u nositelja virusa hepatitisa C, ne treba unaprijed isključiti cijepljenje protiv hepatitisa B. Cjepivo bi se moglo preporučiti budući da u tih bolesnika infekcija virusom hepatitisa B može biti ozbiljna; stoga liječnik mora razmotriti cijepljenje protiv hepatitisa B za svakog bolesnika ponaosob. U bolesnika zaraženih virusom HIV-a, kao i u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, uključujući bolesnike na hemodijalizi te u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom možda neće biti postignute zadovoljavajuće koncentracije anti-HBs protutijela nakon primarne imunizacije te će takvim bolesnicima možda trebati primijeniti dodatne doze cjepiva.

Prerano rođena djeca

Kod primarne imunizacije vrlo rano rođene djece (≤ 28 tjedana gestacijske dobi), a posebno one s respiratornom nezrelošću u anamnezi, treba razmotriti rizik od apneje i potrebe nadzora disanja 48-72 sata nakon cijepljenja. Kako je dobrobit cijepljenja u ovoj grupi djece velika, cijepljenje ne bi trebalo uskratiti ili odgađati.

Sadržaj natrija

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena cjepiva Engerix B za djecu i standardna doza imunoglobulina protiv hepatitisa B (HBIG) ne dovode do sniženja koncentracija anti-HBs protutijela, uz uvjet da su primijenjeni na različitim mjestima uboda.

Engerix B za djecu može se primijeniti istodobno s cjepivima protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tip b, tuberkuloze, hepatitisa A, poliomijelitisa, ospica, zaušnjaka, rubele, difterije, tetanusa i hripavca.

Engerix B se može primijeniti istodobno uz cjepivo protiv humanog papiloma virusa (HPV). Primjena cjepiva Engerix B istodobno s cjepivom Cervarix (cjepivo protiv HPV-a) nije pokazala klinički značajnu interferenciju s odgovorom protutijela na HPV antigene. Geometrijska srednja vrijednost koncentracije anti-HBs protutijela (GMC) je bila snižena prilikom istodobne primjene, ali klinički značaj ovog opažanja nije poznat jer je stupanj serološke zaštite ostao nepromijenjen. Udio ispitanika koji su postigli anti-HBs ≥ 10 mIU/ml bio je 97,9% kod istodobnog cijepljenja, a 100% kod primjene samo cjepiva Engerix B.

Različita cjepiva za injektiranje uvijek se moraju primijeniti na različitim mjestima uboda.

Engerix B za djecu se može primijeniti za dovršenje primarne imunizacije koja je započela bilo cjepivom dobivenim iz humane plazme, bilo rekombinantnim cjepivom protiv hepatitisa B, ili, ako je poželjna doza docjepljivanja, može se primijeniti u osoba koje su primarni ciklus imunizacije prethodno dovršile cjepivom dobivenim iz humane plazme ili rekombinantnim cjepivom protiv hepatitisa B.

Može se očekivati da se u bolesnika koji primaju imunosupresijsku terapiju ili u bolesnika s imunodeficijencijom možda neće postići adekvatan imuni odgovor (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak HBsAg na razvoj fetusa nije ispitivan. Međutim, kao i kod svih inaktiviranih virusnih cjepiva, ne očekuje se opasnost za fetus.

Tijekom trudnoće cjepivo Engerix B za djecu treba primijeniti samo kad postoji jasno izražena potreba i kad moguće koristi cijepjenja nadmašuju moguće rizike za fetus.

Dojenje

U kliničkim ispitivanjima nije ispitivan učinak na dojenčad dojilja koje su primile cjepivo Engerix B, te nisu dostupni podaci o izlučivanju u majčino mlijeko.

Dojenje nije kontraindikacija za primjenu ovog cjepiva.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Engerix B za djecu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Niže navedeni sigurnosni profil temelji se na podacima od 5329 ispitanika u 23 ispitivanja.

Sadašnja formulacija cjepiva Engerix B za djecu ne sadrži tiomersal (organski spoj žive).

U kliničkim ispitivanjima provedenim sa sadašnjom formulacijom (bez tiomersala) te u kliničkim ispitivanjima s prijašnjim formulacijama cjepiva koje su sadržavale tiomersal, učestalost boli i crvenila na mjestu primjene, glavobolje, umora te razdražljivosti je bila vrlo česta, a učestalost vrućice (definirane kao tjelesna temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), općeg lošeg stanja (malaksalost), oticanja na mjestu primjene, reakcija na mjestu primjene (poput otvrdnuća), gastrointestinalnih simptoma (kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu), gubitka apetita i omamljenosti bila je česta.

Sljedeće nuspojave zabilježene nakon primjene obje formulacije cjepiva, tj. cjepiva s tiomersalom i cjepiva bez tiomersala u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablični popis nuspojava

Učestalosti su definirane na sljedeći način:

Vrlo često: $\geq 1/10$
Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Klinička ispitivanja		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omamljenost
	manje često	omaglica
	rijetko	parestezije
Poremećaji probavnog sustava	često	gastrointestinalni simptomi (kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	urtikarija, pruritus, osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	mialgija
	rijetko	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	bol i crvenilo na mjestu primjene umor
	često	vrućica ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), opće loše stanje (malaksalost), oticanje na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu primjene (poput otvrdnuća)
	manje često	bolest nalik gripi
Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet		
Infekcije i infestacije	nepoznato	meningitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaksija, alergijske reakcije, uključujući anafilaktoidne reakcije i reakcije koje oponašaju serumsku bolest
Poremećaji živčanog sustava	nepoznato	encefalitis, encefalopatija, konvulzije, paraliza, neuritis (uključujući i Guillain-Barré sindrom, optički neuritis i multiplu sklerozu), neuropatija, hipoestezija
Krvožilni poremećaji	nepoznato	vaskulitis, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nepoznato	apneja u vrlo rano rođene djece (≤ 28 tjedana gestacijske dobi) (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	nepoznato	erythema multiforme, angioedem, lichen planus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	nepoznato	arthritis, slabost mišića

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Slučajevi predoziranja zabilježeni su tijekom ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave zabilježene nakon predoziranja bile su vrlo slične onima nakon primjene cjepiva u preporučenoj dozi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepiva protiv hepatitisa, ATK oznaka: J07BC01

Engerix B za djecu potiče stvaranje specifičnih humoralnih protutijela (anti-HBs protutijela) protiv površinskog antigena virusa hepatitisa B (HBsAg). Koncentracije anti-HBs protutijela ≥ 10 mIU/ml podudaraju se sa zaštitom protiv infekcije hepatitisom B.

Zaštitna učinkovitost

Osobe izložene povećanom riziku od izlaganja HBV-u

U terenskim ispitivanjima zaštitna učinkovitost između 95% i 100% zabilježena je u novorođenčadi, djece i odraslih osoba izloženih riziku.

U zdravih osoba u području visokog rizika mjesec dana nakon zadnje doze cjepiva zaštitna učinkovitost od 95% (serumski anti HBs IgG ≥ 10 mIU/ml) ustanovljena je u novorođenčadi HBeAg pozitivnih majki cijepljenih po rasporedu 0, 1, 2 i 12 mjeseci ili 0, 1, 6 mjeseci, a bez istodobne primjene HBIG pri rođenju. Međutim, istodobna primjena HBIG i cjepiva pri rođenju povećala je zaštitnu učinkovitost na 98%.

Osobe koje su kao novorođenčad primile primarno cijepljenje (raspored od 3 ili od 4 doze), a čije su majke bile nositelji HBV (HBsAg pozitivne sa ili bez HBeAg), i koje nisu primile HBIG pri rođenju, nakon dvadeset godina primile su provokacijsku dozu cjepiva Engerix B.

Stopa serološke zaštite procijenjena je prije i nakon primjene provokacijske doze:

Stopa serološke zaštite	N	n	%	95% CI	
				DG	GG
Prije provokacijske doze	72	39	54,2	42,0	66,0
Nakon provokacijske doze	75	74	98,7	92,8	100

N = broj osoba s raspoloživim podacima

n = broj osoba s koncentracijom jednakom ili višom od 10 mIU/ml

% = postotak osoba s koncentracijom jednakom ili višom od 10 mIU/ml

95% CI = interval pouzdanosti 95%; DG=donja granica, GG gornja granica

Prije = za vrijeme primjene provokacijske doze/Nakon = jedan mjesec nakon primjene provokacijske doze

Također je procijenjen anamnestički odgovor prema statusu serološke zaštite prije primjene provokacijske doze:

	Anamnestički odgovori				
				95% CI	
Status prije provokacijske doze	N	n	%	DG	GG
Osobe < 10 mIU/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Osobe ≥ 10 mIU/ml	39	39	100	91,0	100
Ukupno	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratifikacija se temelji prema zadnjem zabilježenom mjeranju prije doze docjepljivanja:

- osobe <10 mIU/ml = osobe s koncentracijom protutijela <10 mIU/ml prije provokacijske doze
- osobe ≥10 mIU/ml = osobe s koncentracijom protutijela ≥10 mIU/ml prije provokacijske doze

Anamnestički odgovor definiran je kao:

- koncentracije protutijela na HBsAg ≥10 mIU/ml u osoba koje su bile seronegativne prije provokacijske doze, ili
- porast koncentracije protutijela na HBsAg najmanje 4 puta u osoba koje su bile seropozitivne prije provokacijske doze.

N = broj osoba s raspoloživim rezultatima prije i nakon cijepjenja

n = broj osoba s odgovorom na cijepjenje

% = postotak osoba s odgovorom na cijepjenje

95% CI = točan interval pouzdanosti od 95%; DG=donja granica, GG gornja granica

Opća pedijatrijska populacija

- Stope serološke zaštite u zdravih ispitanika mlađih od 16 godina:

U tablici su sažeto prikazane stope serološke zaštite (npr. postotak osoba sa koncentracijom anti-HBs protutijela ≥10 mIU/ml) postignute u kliničkim ispitivanjima prema različitim rasporedima cijepjenja opisanima u odjeljku „Doziranje“:

Populacija	Raspored cijepjenja	Serološka zaštita
Zdrave osobe mlađe od 16 godina	0, 1, 6 mjeseci 0, 1, 2 - 12 mjeseci	u 7. mjesecu: ≥ 96% u 1. mjesecu: 15% u 3. mjesecu: 89% u 13. mjesecu: 95,8%

Podaci u tablici su generirani iz ispitivanja s cjepivima koja su sadržavala tiomersal. Dva dodatna klinička ispitivanja provedena sa sadašnjom formulacijom cjepiva Engerix-B, koja ne sadrži tiomersal, među zdravom djecom i odraslima pokazuju slične stope serološke zaštite u usporedbi s prijašnjim formulacijama cjepiva Engerix B koja su sadržavala tiomersal.

- Postojanost imunog odgovora u zdravih ispitanika u dobi od 11 godina do uključivo 15 godina:

Dugotrajan imuni odgovor procijenjen je u kliničkom ispitivanju u ispitanika koji su u vrijeme primarnog cijepjenja bili u dobi od 11 do uključivo 15 godina. Serološka zaštita (tj. postotak osoba sa koncentracijom anti-HBs protutijela ≥10 mIU/ml) zabilježena u komparativnom ispitivanju s dvije različite doze i rasporeda cijepjenja ocijenjena je do 66 mjeseci nakon prve doze primarne vakcinacije i prikazana je u dolje navedenoj tablici (ATP tj. učinkovitost):

Raspored cijepjenja	Mjeseci nakon prve doze cjepiva:						
	2	6	7	30	42	54	66
	% serološke zaštite						
Engerix B 10 mikrograma/0,5 ml (0, 1, 6 mjeseci)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix B 20 mikrograma/1ml (0, 6 mjeseci)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

* U 7. mjesecu je koncentraciju anti-HBs protutijela ≥ 100 mIU/ml razvilo 88,8% cijepljenih osoba u dobi od 11 do 15 godina cijepljenih cjepivom Engerix B od 20 mikrograma/1ml (po rasporedu 0, 6 mjeseci), te 97,3% cijepljenih osoba iste dobne skupine koji su cijepljeni cjepivom Engerix B od 10 mikrograma/0,5 ml (po rasporedu 0, 1, 6 mjeseci). Srednje geometrijske koncentracije (GMC) u te dvije skupine bile su 2739 mIU/ml odnosno 7238 mIU/ml.

Svi ispitanici u obje skupine cijepljenih osoba (N=74) primili su provokacijsku dozu 72 do 78 mjeseci nakon primarnog cijepljenja. Mjesec dana kasnije svi ispitanici su postigli anamnestički odgovor s porastom GMC od 108 odnosno 95 puta, od trenutka prije do trenutka poslije provokacije u rasporedu primarnog cijepljenja sa dvije odnosno 3 doze te se pokazalo da su postigli serološku zaštitu. Ovi podaci ukazuju da je imunološka memorija bila postignuta u svih ispitanika koji su odgovorili na primarno cijepljenje, čak i kod onih koji su izgubili serološku zaštitu u 66. mjesecu.

- Postojanost imunog odgovora i ponovno cijepljenje osoba u dobi od 15 do 16 godina, 14 godina nakon primarnog cijepljenja:

Stope serološke zaštite prije i nakon primjene provokacijske doze cjepiva procijenjene su u osoba u dobi od 15 do 16 godina koje su cijepljene s tri doze cjepiva Engerix B tijekom prve dvije godine života.

Stopa serološke zaštite	N	n	%	95% CI	
				DG	GG
Prije provokacijske doze	292	191	65,4	59,6	70,9
Nakon provokacijske doze	292	286	97,9	95,6	99,2

N = broj osoba s raspoloživim podacima

n = broj osoba s koncentracijom jednakom ili višom od 10 mIU/ml

% = postotak osoba s koncentracijom jednakom ili višom od 10 mIU/ml

95% CI = interval pouzdanosti 95%; DG=donja granica, GG gornja granica

Prije = prije primjene provokacijske doze/Nakon = jedan mjesec nakon primjene provokacijske doze

Procijenjen je anamnestički odgovor prema serološkoj zaštiti prije primjene provokacijske doze u osoba od 15 do 16 godina koje su cijepljene s 3 doze cjepiva Engerix B tijekom prve dvije godine života:

	Anamnestički odgovor				
	N	n	%	95% CI	
DG				GG	
Status prije provokacijske doze					
Osobe < 10 mIU/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Osobe \geq 10 mIU/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Ukupno	291	282	96,9	94,2	98,6

Stratifikacija se temelji na zadnjem zabilježenom mjerenju prije doze docjepljivanja:

- osobe <10 mIU/ml = osobe s koncentracijom protutijela <10 mIU/ml prije provokacijske doze

- osobe \geq 10 mIU/ml = osobe s koncentracijom protutijela \geq 10 mIU/ml prije provokacijske doze

Anamnestički odgovor definiran je kao:

- koncentracije protutijela protiv HBsAg \geq 10 mIU/ml u osoba koje su bile serološki negativne prije provokacijske doze, ili

-porast koncentracije protutijela protiv HBsAg najmanje 4 puta u osoba koje su bile serološki pozitivne prije provokacijske doze.

N = broj osoba s raspoloživim rezultatima prije i nakon cijepljenja

n = broj osoba s odgovorom na cijepljenje

% = postotak osoba s odgovorom na cijepljenje

95% CI = točan interval pouzdanosti od 95%; DG=donja granica, GG gornja granica

Rezultat za primarnu mjera ishoda u ispitivanju, definiranu kao postotak ispitanika s koncentracijom anti-HBs protutijela ≥ 100 mIU/ml mjesec dana nakon primjene provokacijske doze, iznosio je 90,8%

(95% CI: 86,8; 93,8). Kao odgovor na provokacijsku dozu, GMC anti-HBs protutijela povećao se 156 puta (s 26,5 na 4134,9 mIU/ml).

Slični podaci s obzirom na stope serološke zaštite i anamnestički odgovor dobiveni su i u ispitanika (N=279) u dobi od 12 do 13 godina.

Smanjenje incidencije hepatocelularnog karcinoma u djece:

Dokazana je jasna povezanost između infekcije hepatitisom B i razvoja hepatocelularnog karcinoma (HCC). Prevencija hepatitisa B cijepljenjem rezultira smanjenjem incidencije hepatocelularnog karcinoma, što je zabilježeno na Tajvanu u djece u dobi 6-14 godina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratne doze i ponovljenih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije

Adsorbens je opisan u dijelu 2.

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati; ne koristiti cjepivo ako je bilo zamrznuto.

Podaci o stabilnosti pokazuju da je Engerix B za djecu stabilan na temperaturama do 37°C tijekom 3 dana ili do 25°C tijekom 7 dana. Ovi su podatci namijenjeni kao smjernice za zdravstvene radnike samo u slučaju privremenog temperaturnog odstupanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (butil guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Veličina pakiranja od 1 napunjene štrcaljke s priloženom iglom.

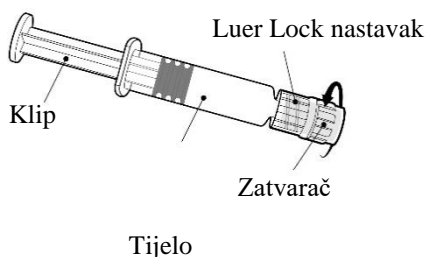
Zatvarač vrha i čep klipa napunjene štrcaljke izrađeni su od sintetičke gume.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

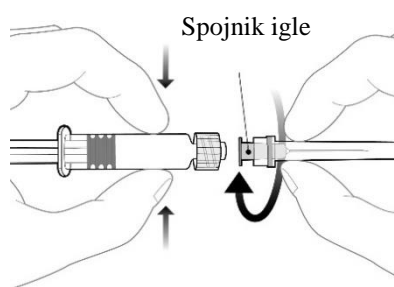
Tijekom pohrane, sadržaj može imati izgled finog bijelog taloga s bistrim bezbojnim supernatantom. Nakon protresanja cjepivo ima izgled mutne bijele suspenzije.

Prije primjene cjepivo treba vizualno pregledati na prisutnost stranih čestica i/ili neuobičajen izgled cjepiva. Ako se nešto od toga primijeti, nemojte primijeniti cjepivo.

Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.
Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Rue de l'Institut 89,
B-1330 Rixensart,
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-287121380 (napunjena štrcaljka)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.01.1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. lipnja 2023.