

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ENGERIX-B za otroke 10 mikrogramov/0,5 ml suspenzija za injiciranje
Rekombinantno cepivo proti hepatitisu B, adsorbirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:
površinski antigen virusa hepatitisa B (rDNA)^{1, 2} 10 µg

¹ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (0,25 mg Al)

² pridobljen z rekombinantno DNA tehnologijo na kulturi celic kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje.

Suspenzija je mlečno bela. Med shranjevanjem se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo ENGERIX-B za otroke se uporablja za aktivno imunizacijo proti okužbi z virusom hepatitisa B (HBV), ki jo pri neimunih posameznikih povzročajo vsi znani podtipi. Skupine prebivalcev, ki jih je potrebno cepiti, so določene z letnim programom imunoprofilakse.

Pričakuje se lahko, da bo s cepljenjem s cepivom ENGERIX-B za otroke možno preprečiti okužbo s hepatitisom D (povzroča ga virus hepatitisa D), ki se ne pojavi, če ni predhodne okužbe s hepatitisom B.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek

Odmerek cepiva ENGERIX-B za otroke (10 µg/0,5 ml) se uporablja za cepljenje oseb do vključno 15. leta starosti, vključno z novorojenčki. V normalnih okoliščinah je odmerek cepiva ENGERIX-B (20 µg/ml) namenjen uporabi pri osebah starih 16 let in več.

Vendar je mogoče odmerek cepiva ENGERIX-B (20 µg/ml) uporabiti tudi pri osebah od 11. do vključno 15. leta starosti po razporedu cepljenja z 2 odmerkoma: to pride v poštev, če je tveganje za okužbo s hepatitisom B med ciklusom cepljenja majhno, sodelovanje v celotnem ciklusu cepljenja pa je zanesljivo (glejte poglavje 5.1 in povzetek glavnih značilnosti cepiva ENGERIX-B 20 mikrogramov/ml).

Shema osnovnega cepljenja

- **Osebe do vključno 15. leta starosti:**

Možno je priporočiti dve shemi osnovnega cepljenja:

Shema pri 0, 1, 6 mesecih, ki nudi optimalno zaščito v 7 mesecu in razvije visoke koncentracije protiteles.

Pospešena shema z imunizacijo pri 0, 1 in 2 mesecih, ki bo razvila zaščito hitreje in pričakovati je, da bo več oseb zaključilo cepljenje. Po tej shemi je potrebno dati še četrti odmerek pri 12. mesecih za zagotovitev dolgotrajne zaščite, ker je raven koncentracije protiteles prisotnih po tretjem odmerku nižja kot tista po shemi cepljenja pri 0, 1, 6 mesecih. Pri otrocih bo ta shema omogočala sočasno aplikacijo cepiva proti hepatitisu B in drugih cepiv za otroke.

- **Bolniki z ledvično insuficienco, vključno z bolniki na hemodializi:**

Bolniki z ledvično insuficienco, vključno z bolniki na hemodializi, imajo zmanjšan imunski odziv na cepiva proti hepatitisu B. Za cepljenje s cepivom ENGERIX-B za otroke (10 µg/0,5 ml) je mogoče uporabiti razpored 0, 1, 2 in 12 mesecev ali 0, 1 in 6 mesecev. Na podlagi izkušenj pri odraslih lahko cepljenje z večjim odmerkom antigena izboljša imunski odziv. Razmisliti je treba o serološkem testiranju po cepljenju. Za zagotovitev zaščitne koncentracije protiteles anti-HBs ≥ 10 i.e./l utegnejo biti potrebni dodatni odmerki cepiva.

- **Obstoječa ali predvidena izpostavljenost virusu hepatitisa B:**

V okoliščinah kjer se je pred kratkim zgodila izpostavljenost virusu hepatitisa B (npr. vbod s kontaminirano injekcijsko iglo) lahko prvi odmerek cepiva ENGERIX-B za otroke apliciramo sočasno z imunoglobulini proti hepatitisu B (HBIG), ki ju moramo injicirati na različni mesti (glejte poglavje 4.5). Priporočiti je treba shemo imunizacije pri 0, 1, 2-12 mesecih.

- **Novorojenčki mater nosilk virusa hepatitisa B:**

Imunizacija s cepivom ENGERIX-B za otroke (10 µg/0,5 ml) novorojenčkov teh mater naj se začne takoj po rojstvu in cepljenje se nadaljuje po dveh shemah: pri starosti 0, 1, 2 in 12 mesecev ali 0, 1 in 6 mesecev. Prva shema povzroči hitrejši imunski odziv. Kadar je na voljo hepatitis B imunoglobulin (HBIG), ga je treba dati sočasno, vendar na ločeni mesti injiciranja, kar lahko poveča zaščitni učinek.

Sheme cepljenja se lahko prilagodijo skladno z lokalnimi smernicami za cepljenje proti hepatitisu B glede na priporočeno starost otrok za cepljenje z drugimi cepivi za otroke.

Obnovitveni odmerek

Trenutni podatki ne kažejo, da bi bilo potrebno obnovitveno cepljenje imunokompetentnih oseb, ki so se odzvale na celotni cikel primarnega cepljenja.

Pri imunsko oslabeledih osebah (npr. bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, bolnikih na hemodializi, HIV-pozitivnih bolnikih) pa je treba uporabiti obnovitveni odmerek za ohranitev koncentracije protiteles anti-HBs v koncentraciji, ki je enaka ali večja sprejeti zaščitni koncentraciji 10 i.e./l. Pri teh imunsko oslabeledih osebah je testiranje priporočljivo vsakih 6 do 12 mesecev po cepljenju.

Upoštevati je treba nacionalna priporočila o obnovitvenih cepljenjih.

Zamenljivost cepiv proti hepatitisu B

Glejte poglavje 4.5.

Način dajanja

Cepivo ENGERIX-B za otroke se odraslim osebam in otrokom injicira intramuskularno v deltoidni predel, novorojenčkom, dojenčkom in majhnim otrokom pa v anterolateralni del stegna.

Izjemoma se cepivo daje subkutano pri bolnikih s trombocitopenijo ali motnjami v strjevanju krvi.

4.3 Kontraindikacije

Cepiva ENGERIX-B za otroke ne dajemo osebam s poznano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali osebam, ki so po predhodnem odmerku cepiva ENGERIX-B za otroke razvile preobčutljivost.

Cepivo ENGERIX-B za otroke vsebuje polisorbitat 20 v sledovih. Oseb, ki so preobčutljive za polisorbitat 20, ne smemo cepiti.

Kot pri dajanju drugih cepiv, je potrebno cepljenje s cepivom ENGERIX-B za otroke odložiti pri osebah, ki imajo akutno vročinsko obolenje. Prisotnost milejših okužb ni kontraindikacija za cepljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se lahko pojavi sinkopa (omedlevica), zlasti pri mladostnikih, kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. To lahko spremljajo različni nevrološki znaki, npr. prehodna motnja vida, parestezije in tonično-klonični gibi udov med okrevanjem. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Zaradi dolge inkubacije hepatitisa B, je verjetno, da okužbe prisotne ob cepljenju ni mogoče prepoznati. Zato je v teh primerih možno, da cepljenje ne prepreči bolezni.

Cepivo ne preprečuje okužb povzročenih z ostalimi patogeni, ki okužijo jetra, kot npr. virusi hepatitisa A, hepatitisa C in hepatitisa E.

Kot pri vseh cepivih, se lahko zaščitni imunski odziv ne razvije pri vseh cepljenih osebah.

Pokazalo se je, da imunski odziv na cepiva proti hepatitisu B zmanjšujejo številni dejavniki. Med temi dejavniki so moški spol, debelost, kajenje, pot uporabe in nekatere kronične osnovne bolezni. Če obstaja tveganje, da oseba po celotnem ciklusu cepljenja s cepivom ENGERIX-B za otroke ne bo dosegla serološke zaščite, je treba razmisliti o serološkem testiranju. Pri osebah, ki se na ciklus cepljenj ne odzovejo ali imajo nanj suboptimalen odziv, je treba razmisliti o dodatnih odmerkih.

Bolnikov s kronično jetrno boleznijo ali oseb okuženih z virusom HIV ali nosilcev virusa hepatitisa C se ne izključi iz programa cepljenja proti hepatitisu B. Cepljenje se svetuje, ker so lahko pri teh bolnikih okužbe s HBV zelo hude. Odločitev o cepljenju od primera do primera presodi zdravnik. Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, kot tudi pri bolnikih z ledvično insuficienco vključno z bolniki na hemodializi in osebah s slabšim imunskim odzivom, z osnovnim cepljenjem ne dosežemo vedno ustrezne koncentracije protiteles, kar zahteva dajanje dodatnih odmerkov.

Cepiva ENGERIX-B za otroke ne dajemo v gluteus ali intradermalno, ker je v takih primerih slabši imunski odgovor.

Cepiva ENGERIX-B za otroke pod nobenim pogojem ne dajemo intravenozno.

Kot pri dajanju drugih parenteralnih cepiv, morajo biti na voljo sredstva za ukrepanje v redkih primerih anafilaktičnega šoka, ki lahko sledi po cepljenju.

Pri aplikaciji odmerkov primarne imunizacije veliko prezgodaj rojenim nedonošenčkom (rojenim pred ali v 28. tednu nosečnosti), še posebno tistim z respiratorno nezrelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možnost pojava apneje in potrebo po 48 do 72 urnem spremljanju pljučnega delovanja.

Ker je korist cepljenja v tej skupini otrok velika, cepljenja ne bi smeli odložiti ali ga izpustiti.

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno cepljenje s cepivom ENGERIX-B za otroke in standardnim odmerkom HBIG ne povzroči znižanja koncentracije protiteles anti-HBs, ker za vsako cepivo uporabimo drugo mesto cepljenja.

Cepivo ENGERIX-B za otroke lahko dajemo sočasno s cepivi proti *Haemophilus-u influenzae b*, BCG, hepatitisu A, otroški paralizi, ošpicam, mumpsu, rdečkam, davici, tetanusu in oslovskemu kašlju.

Cepivo ENGERIX-B je mogoče uporabiti sočasno s cepivom proti humanemu papilomavirusu (HPV). Med uporabo cepiva ENGERIX-B hkrati s cepivom Cervarix (cepivo proti HPV) ni bilo klinično pomembnih medsebojnih vplivov na odziv protiteles proti antigenom HPV. Geometrična sredina koncentracije protiteles anti-HBs je bila med sočasno uporabo manjša, toda klinični pomen tega izsledka ni znan, ker so deleži serološke zaščite ostali nespremenjeni. Delež oseb, ki so dosegle anti-HBs ≥ 10 m.i.e./ml, je bil v primeru sočasnega cepljenja 97,9 % in v primeru cepljenja s cepivom ENGERIX-B samim 100 %.

Različna cepiva, ki se injicirajo, vedno dajemo na različna mesta.

Cepivo ENGERIX-B za otroke se lahko uporablja za dokončanje osnovnega cepljenja proti hepatitisu B, ki ga lahko začnemo bodisi s plazemskimi cepivi ali s cepivi, pripravljenimi z gensko tehnologijo, oziroma, če želimo izvesti cepljenje z obnovitvenim odmerkom, ga lahko damo osebam, ki so predhodno opravile osnovno shemo cepljenja proti hepatitisu B s plazemskimi cepivi ali s cepivi, pridobljenimi z gensko tehnologijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Učinek HBsAg na razvijajoč plod ni bil ocenjen.

Vsekakor, tako kot pri vseh inaktiviranih virusnih cepivih, ni pričakovati škodljivega vpliva na zarodek. Cepivo ENGERIX-B za otroke dajemo v nosečnosti le, kadar je to zares potrebno in morebitne prednosti prevladajo nad možnim tveganjem za zarodek.

Dojenje

Učinek cepiva ENGERIX-B za otroke na dojenčke po cepljenju doječe matere v kliničnih študijah ni bil ocenjen, kot tudi ni na voljo informacij, ki zadevajo izločanje v materino mleko.

Kontraindikacije niso bile ugotovljene.

Plodnost

Cepivo Engerix-B za otroke v študijah plodnosti ni bilo ocenjeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki, opisani v poglavju 4.8, lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

- **Klinične študije**

Trenutna sestava cepiva ENGERIX-B za otroke ne vsebuje tiomersala (ki je organska spojina živega srebra).

V eni klinični študiji, opravljeni s trenutnim pripravkom, je bila incidenca bolečin, pordelosti, oteklosti, zaspanosti, razdražljivosti, izgube apetita in zvišane telesne temperature primerljiva incidenci med uporabo prejšnjih formulacij cepiva, ki so vsebovale tiomersal.

Predstavljeni varnostni profil temelji na podatkih pridobljenih pri 5300 osebah.

Pogostnost na odmerek je navedena kot:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki: ($< 1/10.000$)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: limfadenopatija.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol.

Pogosti: zaspanost.

Občasni: omotica.

Redki: parestezija.

Bolezni prebavil

Pogosti: gastrointestinalni simptomi (kot so navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu).

Bolezni kože in podkožja

Redki: urtikarija, pruritus, izpuščaj.

Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: mialgija.

Redki: artralgija.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: izguba apetita.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina in rdečina na mestu injiciranja, utrujenost.

Pogosti: zvišana telesna temperatura ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), občutek slabosti, oteklina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja (kot je induracija).

Občasni: gripi podobna bolezen.

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: razdražljivost.

- **Spremljanje cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet**

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Trombocitopenija.

Bolezni živčevja

Encefalitis, encefalopatija, konvulzije, paraliza, sinkopa, nevritis (vključno z Guillain-Barréjevim sindromom, optičnim nevritisom in multiplo sklerozo), nevropatija, hipestezija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Bronhospazem, apneja pri veliko prezgodaj rojenih nedonošenčkih (rojeni pred ali v 28. tednu nosečnosti) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Multiformni eritem, angionevrotični edem, lichen planus.

Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Artritis, mišična šibkost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Meningitis.

Žilne bolezni

Vaskulitis, hipotenzija.

Bolezni imunskega sistema

Anafilaksija, alergijske reakcije, vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in serumski bolezni podobnim stanjem.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Nenormalno delovanje jeter.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kelj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med spremljanjem cepiva po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi prevelikega odmerka, so bili podobni neželenim učinkom po dajanju normalnih odmerkov cepiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Cepiva proti virusom hepatitisa. Oznaka ATC: J07BC01

Cepivo ENGERIX-B za otroke povzroči nastanek specifičnih humoralnih protiteles proti HBsAg (anti HBs- protitelesa). Vrednost koncentracije protiteles anti-HBs ≥ 10 i.e./l, zagotavlja zaščito proti okužbi z virusom hepatitisa B.

Učinkovitost zaščite

- V skupinah s povečanim tveganjem:

V terenskih raziskavah so pri 95 % in 100 % novorojenčkov, otrok in odraslih iz skupin s povečanim tveganjem dokazali zaščitno učinkovitost.

Pri zdravih preiskovancih na območjih z velikim tveganjem so en mesec po zadnjem odmerku cepiva dokazali 95 % zaščitno učinkovitost (serumski antiHBs IgG ≥ 10 mi.e./ml) pri novorojenčkih HBeAg-pozitivnih mater, imuniziranih po shemi 0, 1, 2 in 12 mesecev ali shemi 0, 1 in 6 mesecev, brez hkratne uporabe imunoglobulina hepatitisa B (HBIG) ob rojstvu. Sočasno dajanje HBIG in cepljenje ob rojstvu poveča uspešnost zaščite do 98 %.

Novorojenčki mater-nosilk virusa hepatitisa B (HBsAg-pozitivne s HBeAg ali brez njega), ki ob rojstvu niso dobili HBIG, so dobili provokacijski odmerek cepiva Engerix B dvajset let po primarnem cepljenju (shema s 3 ali 4 odmerki).

Ocenili so delež serološke zaščite pred provokacijskim odmerkom in po njem:

Delež serološke zaščite	N	n	%	95 % IZ	
				SM	ZM
Pred provokacijo	72	39	54,2	42,0	66,0
Po provokaciji	75	74	98,7	92,8	100

N = število preiskovancev, za katere so bili rezultati na voljo

n = število preiskovancev s koncentracijo 10 mi.e./ml ali več

% = odstotek preiskovancev s koncentracijo 10 mi.e./ml ali več

95 % IZ = 95 % interval zaupanja; SM = spodnja meja, ZM = zgornja meja

PRE = ob času uporabe provokacijskega odmerka / POST = en mesec po provokacijskem odmerku

Ocenili so tudi anamnestični odziv glede na serološki status pred provokacijo:

	Anamnestični odziv				
				95 % IZ	
Status pred provokacijo	N	n	%	SM	ZM
Preiskovanci < 10 mi.e./ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Preiskovanci ≥ 10 mi.e./ml	39	39	100	91,0	100
Skupaj	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratifikacija na podlagi zadnje dostopne meritve pred obnovenim odmerkom:

- preiskovanci < 10 mi.e./ml = preiskovanci s koncentracijo protiteles < 10 mi.e./ml pred provokacijskim odmerkom
- preiskovanci ≥ 10 mi.e./ml = preiskovanci s koncentracijo protiteles ≥ 10 mi.e./ml pred provokacijskim odmerkom

Anamnestični odziv je opredeljen kot:

- koncentracija protiteles anti-HBs ≥ 10 mi.e./ml pri preiskovancih, ki so bili pred provokacijskim odmerkom seronegativni, ali

- porast koncentracije protiteles anti-HBs za vsaj 4-krat pri preiskovancih, ki so bili pred provokacijskim odmerkom seropozitivni.

N = število preiskovancev, za katere so bili na voljo rezultati pred cepljenjem in po njem

n = število odzivnih

% = odstotek odzivnih

95 % IZ = natančni 95 % interval zaupanja; SM = spodnja meja, ZM = zgornja meja

- Pri zdravih preiskovancih do vključno 15. leta starosti:

Spodnja preglednica povzema deleže serološke zaščite (odstotki oseb s koncentracijo anti-HBs protiteles ≥ 10 i.e./l) pridobljenih v kliničnih študijah z različnimi shemami, ki so opisane v poglavju 4.2:

Populacija	Shema	Delež serološke zaščite
Zdrave osebe do vključno 15 leta starosti	0, 1, 6 mesecev	v 7. mesecu: ≥ 96 %
	0, 1, 2 – 12 mesecev	v 1. mesecu: 15 % v 3. mesecu: 89 % v 13. mesecu: 95,8 %

Podatki v zgornji preglednici so dobljeni z uporabo cepiv, ki so vsebovala tiomersal. V dveh dodatnih kliničnih študijah s trenutno formulacijo cepiva ENGERIX-B, ki ne vsebuje tiomersala, so pri zdravih dojenčkih in odraslih dosegli podobne deleže serološke zaščite kot s prejšnjimi formulacijami cepiva ENGERIX-B, ki so vsebovale tiomersal.

- Pri zdravih preiskovancih od 11. in do vključno 15. leta starosti:

Deleži serološke zaščite (tj. odstotki oseb s koncentracijo protiteles anti-HBs ≥ 10 i.e./l), doseženi v primerjalni študiji z dvema drugima odobrenima odmerkoma in razporedoma pri preiskovancih od 11. do vključno 15. leta starosti so ocenili v obdobju do 66 mesecev po prvem odmerku primarnega cepljenja; prikazani so v spodnji preglednici (kohorta ATP za učinkovitost):

Razpored cepljenja	Meseci po prvem odmerku cepiva						
	2	6	7	30	42	54	66
	% serološke zaščite						
Engerix-B za otroke 10μg (razpored 0, 1, 6 mesecev)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix-B 20μg (razpored 0, 6 mesecev)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

*V 7. mesecu je bila koncentracija protiteles anti-HBs ≥ 100 mi.e./ml pri 97,3 % preiskovancev starih med 11 in 15 let, ki so bili cepljeni s cepivom Engerix-B za otroke 10 μ g (razpored 0, 1, 6 mesecev) in 88,8 % pri preiskovancih starih med 11 in 15 let, ki so bili cepljeni s cepivom Engerix-B 20 μ g (razpored 0, 6 mesecev). Geometrijska sredina koncentracij je bila pri prvih 7238 mi.e./ml in 2739 mi.e./ml pri drugih.

Vsi preiskovanci v obeh cepljenih skupinah (N=74) so prejeli provokacijski odmerek od 72 do 78 mesecev po primarnem cepljenju. En mesec po provokacijskem odmerku so vsi preiskovanci imeli anamnestični odziv s 108-kratnim povečanjem geometrijske sredine koncentracij glede na časovni točki pred in po prejetju provokacijskega odmerka pri shemi z 2 odmerkoma in 95-kratno povečanje pri shemi s 3 odmerki. Ugotovljeno je bilo, da so vsi preiskovanci serološko zaščiteni. Ti podatki

kažejo, da je bil imunski spomin sprožen pri vseh preiskovancih, ki so se odzvali na primarno cepljenje, tudi pri tistih, pri katerih je v mesecu 66 prišlo do izgube serološke zaščite.

- Ponovna provokacija pri zdravih preiskovancih na območju z nizko prevalenco (Nemčija):

Delež serološke zaščite pred provokacijskim odmerkom in po njem so ocenili pri preiskovancih, starih 12 do 13 let, ki so bili v prvih dveh letih življenja cepljeni s 3 odmerki cepiva Engerix B:

Delež serološke zaščite	N	n	%	95 % IZ	
				SM	ZM
Pred provokacijo	279	181	64,9	59,0	70,5
Po provokaciji	276	271	98,2	95,8	99,4

N = število preiskovancev, za katere so bili rezultati na voljo

n = število preiskovancev s koncentracijo 10 mi.e./ml ali več

% = odstotek preiskovancev s koncentracijo 10 mi.e./ml ali več

95 % IZ = 95 % interval zaupanja; SM = spodnja meja, ZM = zgornja meja

PRE = pred provokacijskim odmerkom / POST = en mesec po provokacijskem odmerku

Anamnestični odziv so ocenili glede na predprovokacijski serološki status pri preiskovancih, starih 12 do 13 let, ki so bili v prvih dveh letih življenja cepljeni s 3 odmerki cepiva Engerix B:

	Anamnestični odziv				
				95 % IZ	
Status pred provokacijo	N	n	%	SM	ZM
Preiskovanci < 10 mi.e./ml	96	92	95,8	89,7	98,9
Preiskovanci ≥ 10 mi.e./ml	175	175	100	97,9	100
Skupaj	271	267	98,5	96,3	99,6

Stratifikacija na podlagi zadnje dostopne meritve časa pred obnovitvenim odmerkom:

- preiskovanci < 10 mi.e./ml = preiskovanci s koncentracijo protiteles < 10 mi.e./ml pred provokacijskim odmerkom
- preiskovanci ≥ 10 mi.e./ml = preiskovanci s koncentracijo protiteles ≥ 10 mi.e./ml pred provokacijskim odmerkom

Anamnestični odziv je opredeljen kot:

- koncentracija protiteles anti-HBs ≥ 10 mi.e./ml pri preiskovancih, ki so bili pred provokacijskim odmerkom seronegativni, ali
- porast koncentracije protiteles anti-HBs za vsaj 4-krat pri preiskovancih, ki so bili pred provokacijskim odmerkom seropozitivni.

N = število preiskovancev, za katere so bili na voljo rezultati pred cepljenjem in po njem

n = število odzivnih

% = odstotek odzivnih

95 % IZ = natančni 95 % interval zaupanja; SM = spodnja meja, ZM = zgornja meja

Zmanjšanje pojavnosti hepatocelularnega karcinoma pri otrocih:

Dokazali so jasno povezavo med okužbo s hepatitisom B in pojavnostjo hepatocelularnega karcinoma (HCC). V Tajvanu so pri otrocih, starih od 6 do 14 let opazili zmanjšano pojavnost HCC, zaradi zaščite s cepljenjem pred hepatitisom B.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti ustrezajo zahtevam Svetovne Zdravstvene Organizacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožne snovi:

- natrijev klorid,
- natrijev hidrogenfosfat dihidrat,
- natrijev dihidrogenfosfat,
- voda za injekcije.

Za adsorbent glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Tega cepiva ne smete mešati z drugimi zdravili zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C – 8°C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte. Če je cepivo zmrznilo, ga zavržite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I).

Pakiranje: škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 10 priloženimi injekcijskimi iglami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Med shranjevanjem se lahko pojavi fina bela usedlina in bister brezbarven supernatant.

Pretreseno cepivo je rahlo motno.

Pred uporabo cepiva, je cepivo potrebno vizualno pregledati glede na vsebnost tujih delcev in/ali spremembo barve. Če cepivo izgleda drugače, ga je potrebno zavreči.

Cepivo je potrebno uporabiti takoj po odprtju primarne ovojnine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GSK d.o.o. Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00551/003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07.03.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 30.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.10.2014