

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ENGERIX-B 20 mikrogramov/1 ml suspenzija za injiciranje
Rekombinantno cepivo proti hepatitisu B, adsorbirano

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (1 ml) vsebuje:
površinski antigen virusa hepatitisa B (rDNA)^{1,2} 20 µg

¹ adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratirani (0,50 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 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 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 20 µg (v 1,0 ml suspenzije) se uporablja za cepljenje oseb starih 16 let in starejših. V normalnih okoliščinah je 10 µg odmerek cepiva (v 0,5 ml suspenzije) namenjen uporabi pri osebah do vključno 15. leta starosti.

Vendar je mogoče 20 µg odmerek cepiva 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 spodaj in poglavje 5.1).

Shema osnovnega cepljenja

- **Osebe stare 16 let in več:**

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 v mesecih 0, 1 in 2 zagotovi hitrejšo zaščito in naj bi po pričakovanjih izboljšala sodelovanje bolnikov. Po tej shemi je potrebno dati še četrti odmerek v 12. mesecu za zagotovitev dolgotrajne zaščite, ker je raven koncentracije protiteles prisotnih po tretjem odmerku nižja kot tista po shemi cepljenja pri 0, 1, 6 mesecih.

- **Osebe stare 18 let in več:**

V izjemnih okoliščinah pri odraslih, kjer je zaželeno zaščito doseči še hitreje (npr. pri osebah, ki potujejo v kraje z visoko pojavnostjo in pričnejo s cepljenjem proti hepatitisu B znotraj enega meseca pred odhodom), se lahko po shemi izvede cepljenje s tremi intramuskularnimi injekcijami 0, 7 in 21 dan. Pri uporabi te sheme cepljenja je priporočljivo dati četrti odmerek 12 mesecev po prvem odmerku.

- **Osebe stare 11 let do vključno 15 let:**

Odmerek cepiva 20 µg lahko dajemo osebam od 11. do vključno 15. leta starosti skladno s shemo cepljenja po 0, 6 mesecih. Vendar je možno, da v tem primeru zaščite proti okužbi s hepatitisom B ne dosežemo vse do aplikacije drugega odmerka (glejte poglavje 5.1). Zato naj se ta shema uporablja le kadar obstoji relativno majhno tveganje za okužbo s hepatitisom B med samim potekom cepljenja in kadar lahko zagotovimo zaključek cepljenja po dvoodmerni shemi cepljenja. Če ni mogoče zagotoviti obeh pogojev (npr. bolniki na hemodializi, potniki na endemična območja in tisti, ki imajo tesne stike z okuženimi osebami), je treba uporabiti triodmeren ali pospešen razpored 10-µg cepiva.

- **Bolniki z ledvično insuficienco, vključno z bolniki na hemodializi, stari 16 let in več:**

Shema osnovnega cepljenja za bolnike z ledvično insuficienco, vključno z bolniki na hemodializi, je cepljenje s štirimi dvojnimi odmerki (2 x 20µg): na izbrani datum, nato pa 1 mesec, 2 meseca in 6 mesecev od datuma prvega odmerka. Shema cepljenja naj bo prilagojena tako, da zagotavlja raven koncentracije anti-HBs protiteles nad odobrenim zaščitnim nivojem, to je 10 i.e./l.

- **Osebe z znano ali predvideno izpostavljenostjo virusu hepatitisa B:**

V okoliščinah, kjer je pred kratkim prišlo do izpostavljenosti virusu hepatitisa B (npr. stik s kužnim materialom, vbod z okuženo iglo) lahko prvi odmerek cepiva ENGERIX-B 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.

Sheme cepljenja se lahko prilagodijo skladno z lokalnimi smernicami za cepljenje proti hepatitisu B.

Obnovitveni odmerki:

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

Pri imunsko oslabilih 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 oslabilih 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 se odraslim osebam in otrokom injicira intramuskularno v deltoidni predel.

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

4.3 Kontraindikacije

Cepiva ENGERIX-B ne dajemo osebam s poznano preobčutljivostjo za katerokoli sestavino cepiva ali osebam, ki so po predhodnem odmerku cepiva ENGERIX-B razvile preobčutljivost.

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

Kot pri dajanju drugih cepiv, je potrebno cepljenje s cepivom ENGERIX-B 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 višja starost, moški spol, debelost, kajenje, pot uporabe in nekatere kronične osnovne bolezni. Če obstaja tveganje, da oseba po celotnem ciklusu cepljenja s cepivom ENGERIX-B 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 ne dajemo v gluteus ali intradermalno, ker je v takih primerih slabši imunski odgovor.

Cepiva ENGERIX-B 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.

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 in standardnim odmerkom HBIG ne povzroči znižanja koncentracije protiteles anti-HBs, ker za vsako cepivo uporabimo drugo mesto cepljenja.

Cepivo ENGERIX-B 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 mi.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 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

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 dajemo v nosečnosti le, kadar je to zares potrebno in morebitne prednosti prevladajo nad možnim tveganjem za zarodek.

Učinek cepiva ENGERIX-B 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.

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 ne vsebuje tiomersala (ki je organska spojina živega srebra).

V eni klinični študiji, opravljeni s trenutnim pripravkom, je bila incidenca bolečin, pordelosti, oteklosti, utrujenosti, gastroenteritisa, glavobola 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

Pogosti: zaspanost, glavobol.

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: artralgijska.

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.

V primerjalnem preskušanju pri preiskovancih, starih od 11 do vključno 15 let, je bila incidenca lokalnih in splošnih simptomov po dvoodmerni shemi 20 μg cepiva ENGERIX-B v celoti podobna incidenci, opisani po uporabi standardne triodmerne sheme 10 μg cepiva ENGERIX-B za otroke.

• 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.

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.

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

• Preiskovanci, stari 16 let in več:

Spodnja preglednica povzema deleže serološke zaščite (odstotki oseb s koncentracijo anti-HBs protiteles ≥ 10 i.e./l) pridobljenih v kliničnih študijah s cepivom ENGERIX-B 20 μ g, z različnimi shemami, ki so opisane v poglavju 4.2:

Populacija	Shema	Stopnja serološke zaščite
Zdrave osebe stare 16 let in več	0, 1, 6 mesecev 0, 1, 2-12 mesecev	v 7. mesecu: $\geq 96\%$ v 1. mesecu: 15% v 3. mesecu: 89% v 13. mesecu: 95,8%
Zdrave osebe stare 18 let in več	0, 7, 21 dni-12 mesecev	po 28 dneh: 65,2 % v 2. mesecu: 76% v 13. mesecu: 98,6%
Bolniki z ledvično insuficienco, vključno s tistimi na hemodializi, stari 16 let in več.	0, 1, 2, 6 mesecev (2 x 20 µg)	v 3. mesecu: 55,4% v 7. mesecu: 87,1%

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.

- Zdravi preiskovanci od 11. in do vključno 15. leta starosti:**

Deleže serološke zaščite (SP – *seroprotection rate*) z dvema drugima odobrenima odmerkoma in razporedoma pri preiskovancih od 11. in 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 µg (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 µg (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.

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

Cepivo ENGERIX-B se ne sme mešati z drugimi cepivi.

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 zavrzite.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I).

Pakiranje:

- škatla z 10 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in 10 priloženimi injekcijskimi iglami in
- škatla z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in 1 priloženo injekcijsko iglo.

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 zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/97/00551/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.03.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 30.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.10.2014