

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Engerix<sup>®</sup> B, 10 mikrograma/0,5mL, suspenzija za injekciju

INN: vakcina protiv hepatitisa B, rekombinantna

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5mL) sadrži 10 mikrograma hepatitis B površinskog antigena (HBsAg)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Adsorbovan na aluminijum-hidroksid, hidrirani; Ukupno: 0,25mg Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup> Proizveden na ćelijama kvasnica (*Saccharomyces cerevisiae*) tehnologijom rekombinantne DNK

Vakcina Engerix<sup>®</sup> B sadrži natrijum.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Suspenzija bele boje, koja stajanjem sedimentira, dajući talog bele boje i bezbojan supernatant.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Engerix B je indikovana za aktivnu imunizaciju protiv infekcija svim poznatim podtipovima hepatitis B virusa (HBV) kod osoba bez odgovarajućeg imuniteta. Kategorije ljudi unutar populacije koje treba imunizovati određene su na osnovu zvaničnih preporuka.

Može se očekivati, da će se imunizacijom vakcinom Engerix B, sprečiti infekcija virusom hepatitisa D, s obzirom da u odsustvu infekcije hepatitis B virusom ne dolazi do infekcije virusom hepatitisa D (prouzrokovana hepatitis D virusom).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Vakcina u dozi od 10 mikrograma/0,5mL indikovana je za primenu kod novorođenčadi i dece uzrasta do 15 godina, uključujući i 15. godinu života.

Vakcina u dozi od 20 mikrograma/mL indikovana je za primenu kod osoba uzrasta 16 godina i starijih.

Posebno, vakcina u dozi od 20 mikrograma/mL može se primeniti kod osoba uzrasta od 11 do 15 godina, uključujući i 15. godinu života, u dvodoznoj šemi vakcinacije, u situacijama kada postoji mali rizik od infekcije hepatitis B virusom u toku same šeme vakcinacije, i kada se sa sigurnošću može obezbediti vakcinacija pacijenta kompletnom šemom (vidi odeljak 5.1 i Sažetak karakteristika leka Engerix B, 20 mikrograma/mL).

##### Šema primarne imunizacije

##### Osobe uzrasta do 15 godina, uključujući i 15. godinu života:

Mogu se preporučiti dve šeme primarne imunizacije:

- Šema sa primenom doza vakcine u nultom, prvom i šestom mesecu daje optimalnu zaštitu u sedmom mesecu i visoku koncentraciju antitela.
- Ubrzana šema imunizacije sa primenom vakcine u nultom, prvom i drugom mesecu obezbeđuje bržu zaštitu i očekuje se da dovodi do bolje saradnje pacijenta. Kod navedene šeme imunizacije, potrebno je primeniti četvrtu dozu vakcine u dvanaestom mesecu kako bi se osigurala dugotrajna zaštita, s obzirom da je koncentracija antitela posle primene treće doze niža nego koncentracija antitela postignuta nakon primene vakcine u nultom, prvom i šestom mesecu. Kod odojčadi, navedena šema imunizacije će omogućiti istovremenu primenu vakcine protiv hepatitis B sa drugim vakcinama koje se primenjuju u navedenom dobu.

#### Pacijenti sa renalnom insuficijencijom, uključujući pacijente koji su na hemodijalizi:

Prilikom primene hepatitis B vakcine, kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, uključujući pacijente koji su na hemodijalizi, doći će do smanjenog imunskog odgovora. Kod navedene grupe pacijenata može se primeniti ili 0, 1, 2, 12 ili 0, 1, 6 šema imunizacije primenom vakcine Engerix B u dozi od 10 mikrograma/0,5mL. Na osnovu iskustva nakon primene vakcine kod odraslih osoba, vakcinacija većom dozom antigena može dovesti do pojačanog imunskog odgovora. Potrebno je razmotriti serološko testiranje nakon vakcinacije. Primena dodatne doze vakcine može biti neophodna kako bi se osigurao zaštitni anti-HBs nivo > 10 IU/L.

#### Poznata ili pretpostavljena ekspozicija HBV:

U situacijama u kojima je nedavno došlo do izloženosti HBV (na primer, ubod kontaminiranom iglom) prva doza vakcine Engerix B može se primeniti istovremeno sa primenom hepatitis B imunoglobulina (HBIG) u posebno mesto primene (videti odeljak 4.5). Preporučena šema imunizacije je primena doze vakcine u nultom, prvom, drugom i dvanaestom mesecu.

#### Novorođenčad majki koje su HBV nosioci:

Imunizacija navedene novorođenčadi primenom vakcine Engerix B u dozi od 10 mikrograma/0,5mL treba da se započne po rođenju i može se koristiti bilo koja od sledeće dve šeme imunizacije: u nultom, prvom, drugom i dvanaestom mesecu ili u nultom, prvom i šestom mesecu. Ipak, prva šema imunizacije obezbeđuje mnogo brži imunski odgovor. Ukoliko je moguće, istovremeno sa primenom vakcine Engerix B potrebno je primeniti hepatitis B imunoglobuline (HBIG) u posebno mesto primene, s obzirom da se tako povećava zaštitni efekat.

Navedene šeme imunizacije mogu se prilagoditi tako da odgovaraju zvaničnim preporukama primene ostalih vakcina u navedenom dobu.

#### Buster doze

Na osnovu postojećih podataka, ne nalaže se potreba za primenom buster doze kod imunokompetentnih osoba koje su odgovorile na kompletnu šemu primarne vakcinacije (Lancet 2000, 355:561).

Međutim, kod imunokompromitovanih osoba (na primer, osobe sa hroničnom insuficijencijom bubrega, pacijenti na hemodijalizi, HIV pozitivne osobe), potrebno je primeniti buster dozu kako bi se održala koncentracija anti-HBs antitela jednaka ili veća od prihvaćenog nivoa zaštite od 10 IU/L. Kod imunokompromitovanih osoba, nakon završetka vakcinacije, preporučuje se testiranje svakih 6 do 12 meseci.

Potrebno je uzeti u obzir nacionalne preporuke o primeni buster doza.

#### Zamenljivost hepatitis B vakcina

Videti odeljak 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija.

## Način primene

Vakcinu Engerix B treba primeniti intramuskularno, u deltoidni region dece ili u anterolateralni butni predeo kod novorođenčadi, odojčadi i male dece.

Izuzetno, vakcina se može primeniti subkutano kod pacijenata sa trombocitopenijom ili poremećajima koagulacije.

### **4.3. Kontraindikacije**

Vakcinu Engerix B ne treba primenjivati osobama sa poznatom preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili osobama koje su pokazale znake preosetljivosti nakon prethodne primenjene vakcine Engerix B.

Primenu vakcine Engerix B, kao i primenu drugih vakcina, potrebno je odložiti kod osoba sa teškim febrilnim akutnim stanjima. Prisustvo blaže infekcije, međutim, ne predstavlja kontraindikaciju za imunizaciju.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Nakon primene vakcine, ili ponekad i pre primene, naročito kod adolescenata, može doći do pojave sinkope (gubitka svesti), kao posledica psihološke reakcije na injekcioni način primene. Navedena pojava može biti udružena sa pojedinim neurološkim znacima kao što su prolazne vizuelne smetnje, parestezija i klonično-tonični pokreti ekstremiteta tokom oporavka. Veoma je važno preduzeti adekvatne mere kako ne bi došlo do povreda prilikom gubitka svesti.

Usled dugog perioda inkubacije hepatitis B virusa, postoji mogućnost, da u vreme imunizacije, bude prisutna još neprepoznata infekcija. U navedenim slučajevima može se desiti da primena vakcine ne dovede do sprečavanja hepatitis B infekcije.

Primena vakcine neće sprečiti infekciju prouzrokovanu drugim patogenima za koje se zna da inficiraju jetru, kao što su virusi hepatitisa A, hepatitisa C i hepatitisa E.

Kao i prilikom primene drugih vakcina, može se desiti da se zaštitni imunski odgovor neće javiti kod svih vakcinisanih osoba.

Zapaženo je da brojni faktori kao što su, muški pol, gojaznost, pušenje, način primene vakcine i pojedine hronične bolesti, smanjuju imunski odgovor nakon primene hepatitis B vakcine. Kod osoba kod kojih postoji rizik da se nakon kompletne šeme vakcinacije primenom vakcine Engerix B ne postigne seroprotekcija, potrebno je razmotriti serološka testiranja. Kod osoba koje nisu dale imunski odgovor, ili, koje su imale suboptimalni imunski odgovor na sprovedenu vakcinaciju, potrebno je razmotriti primenu dodatnih doza vakcine.

Pacijenti sa hroničnim oboljenjima jetre, ili sa HIV infekcijom ili nosioci hepatitis C virusa ne treba da budu isključeni iz vakcinacije protiv hepatitis B virusa. Primena hepatitis B vakcine se preporučuje kod navedenih pacijenata s obzirom da se kod navedenih pacijenata može javiti teška HBV infekcija: potrebno je da lekar razmotri primenu vakcine protiv hepatitis B virusa kod svakog pacijenta ponaosob. Kod pacijenata inficiranih HIV virusom, kao i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, uključujući pacijente na hemodijalizi i kod osoba sa poremećajem imunskog sistema, postoji mogućnost da se nakon primarne imunizacije ne dobije adekvatna koncentracija anti-HBs antitela, pa kod navedenih pacijenata može biti potrebna primena dodatnih doza vakcine.

Vakcinu Engerix B ne treba primenjivati glutealno ili intradermalno, s obzirom da navedena primena može uzrokovati slabiji imunski odgovor.

Vakcina Engerix B se ni pod kojim okolnostima ne sme primenjivati direktno u krvotok.

Kao i kod svih vakcina koje se primenjuju injekciono, neophodno je imati spreman odgovarajući medicinski tretman u slučaju retke anafilaktičke reakcije koja može nastati nakon primene vakcine.

Potrebno je razmotriti potencijalni rizik od pojave apneje i potrebu za respiratornim monitoringom unutar perioda od 48 do 72 časa nakon primene primarne imunizacije kod prevremeno rođenih beba (rođenih pre ili u toku 28. nedelje gestacije) i posebno kod odojčadi sa respiratornom nezrelošću u anamnezi.

S obzirom da je u navedenoj grupi odojčadi korist od vakcinacije velika, primenu vakcine ne treba obustaviti ili odložiti.

Vakcina Engerix B sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Istovremena primena vakcine Engerix B i standardne doze hepatitis B imunoglobulina (HBIg) ne dovodi do smanjenja koncentracije anti-HBs antitela, uz uslov da se vakcina i hepatitis B imunoglobulini primene na različitim mestima.

Vakcina Engerix B se može istovremeno primenjivati sa vakcinama protiv *Haemophilus influenzae* tip b, protiv hepatitisa A, BCG vakcinom, vakcinama protiv poliomijelitisa, morbila, zauški, rubele, difterije, tetanusa i pertusisa.

Vakcina Engerix B se može istovremeno primeniti sa vakcinom protiv humanog papiloma virusa (HPV). Istovremenom primenom vakcine Engerix B i vakcine Cervarix (HPV vakcina) nije pokazana klinički značajna interferencija u stvaranju antitela na HPV antigene. Srednje geometrijske vrednosti koncentracija anti-HBs antitela, nakon istovremene primene navedenih vakcina, bile su manje, međutim klinički značaj navedenog zapažanja nije poznat s obzirom da seroprotektivni nivoi ostaju nepromenjeni. Procenat osoba koje su postigle koncentraciju anti-HBs antitela  $\geq 10\text{mIU/mL}$  iznosio je 97,9% nakon istovremene primene navedenih vakcina i 100% nakon primene vakcine Engerix B.

Različite vakcine koje se primenjuju injekcionim putem, potrebno je uvek primenjivati na različitim mestima.

Vakcina Engerix B može se koristiti za kompletiranje primarne šeme imunizacije koja je započeta bilo kojom vakcinom protiv hepatitisa B dobijenom ili iz plazme ili genetskim inženjeringom. Vakcina Engerix B se može primeniti kao buster doza kod osoba kod kojih je primarna imunizacija sprovedena nekom drugom vakcinom protiv hepatitisa B dobijenom ili iz plazme ili genetskim inženjeringom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Plodnost

Primena vakcine Engerix B nije procenjivana u studijama koje se odnose na fertilitet.

##### Trudnoća

Uticaj HbsAg na fetalni razvoj nije procenjivan.

Kao i kod ostalih inaktivisanih virusnih vakcina ne očekuje se štetno dejstvo na fetus nakon primene jedne doze vakcine. Vakcinu Engerix B treba koristiti u toku trudnoće samo kada je nesumnjivo potrebna primena, i kada potencijalna korist od primene vakcine prevazilazi moguće rizike po fetus.

##### Dojenje

Efekat vakcine Engerix B na odojčad majki koje su primile vakcinu nije ispitivan u kliničkim studijama, s obzirom na to da podaci o ekskreciji u humano mleko nisu raspoloživi.

Nisu utvrđene kontraindikacije.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neka od neželjenih dejstava navedenih u odeljku 4.8 „Neželjena dejstva“ mogu uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil naveden u daljem tekstu zasniva se na podacima dobijenim iz 23 studije sprovedene kod 5329 pacijenata.

Postojeća formulacija vakcine Engerix B ne sadrži tiomersal (organsko jedinjenje žive). Navedena neželjena dejstva zabeležena su pri primeni formulacije koja sadrži tiomersal kao i formulacije koja ne sadrži tiomersal.

U jednoj kliničkoj studiji sprovedenoj sa postojećom formulacijom (formulacija bez tiomersala), incidenca pojave bola, crvenila, otoka, pospanosti, iritacije, gubitka apetita i povećane telesne temperature poređena je sa incidencom pojave praćenom u kliničkim studijama sprovedenim sa formulacijom vakcine koja sadrži tiomersal.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost pojave po primenjenoj dozi definisana je na sledeći način:

Veoma često:	( $\geq 1/10$ )
Često:	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Povremeno:	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Retko:	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
Veoma retko:	( $< 1/10000$ )

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
<b>Klinička ispitivanja</b>		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Limfadenopatija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Gubitak apetita
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Iritabilnost
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često Često Povremeno Retko	Glavobolja Pospanost Vrtoglavica Parestezije
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Gastrointestinalni simptomi (kao što su nauzeja, povraćanje, dijareja, abdominalni bol)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Retko	Urtikarija, pruritus, raš
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno Retko	Mialgija Artralgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često Često  Povremeno	Bol i crvenilo na mestu primene, umor Povećana telesna temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ , slabost, otok na mestu primene, reakcija na mestu primene (kao što je induracija) Stanje slično gripu
<b>Postmarketinški podaci</b>		
Infekcije i infestacije	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih	Meningitis

	podataka)	
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Anafilaksa, alergijske reakcije uključujući anafilaktoidne reakcije i mimikrija imunskog odgovora
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Encefalitis, encefalopatija, konvulzije, paraliza, neuritis (uključujući <i>Guillain-Barre</i> sindrom, optički neuritis i multipla skleroza), neuropatija, hipoastezija
Vaskularni poremećaji	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Vaskulitis, hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Apneja kod veoma prevremeno rođene dece (rođene pre ili u toku 28 gestacijske nedelje) (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	<i>Erythema multiforme</i> , angioneurotski edem, <i>lichen planus</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Nepoznato (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)	Artritis, slabost mišića

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Zabeleženi su slučajevi predoziranja tokom postmarketinškog praćenja. Neželjena dejstva prijavljena nakon predoziranja bila su slična onima koja se javljaju nakon adekvatnog doziranja.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Vakcine protiv žutica (hepatitisa)

ATC kod: J07BC01

### Mehanizam dejstva

Vakcina Engerix B indukuje specifična humoralna antitela protiv HBsAg (anti-HBs antitela). Koncentracija anti-HBs antitela  $\geq 10$  IU/L odgovara zaštitnom nivou od HBV infekcije.

### Farmakodinamsko dejstvo

- U rizičnim grupama:

U postmarketinškim ispitivanjima, kod novorođenčadi, dece i odraslih koji su u riziku, pokazana je efikasnost zaštite između 95% i 100%.

Kod zdravih osoba u visoko rizičnim oblastima, mesec dana nakon primene poslednje doze vakcine, zaštitna efikasnost od 95% (koncentracija anti-HBs IgG antitela u serumu  $\geq 10$  mIU/mL) dokazana je kod novorođenčadi HBeAg pozitivnih majki, koja su imunizovana prema šemi 0, 1, 2 i 12 ili 0, 1 i 6 bez istovremene primene hepatitis B imunoglobulina (HBIg) na rođenju. Međutim, istovremena primena hepatitis B imunoglobulina (HBIg) i vakcine Engerix B na rođenju povećava zaštitnu efikasnost do 98%.

Novorođenčad majki koje su nosioci hepatitis B virusa (HBsAg pozitivna sa ili bez HBeAg) koja nisu primila HBIg antitela na rođenju primila su kontrolnu dozu vakcine Engerix B, 20 godina nakon primarne imunizacije (prema šemi koja uključuje 3 doze ili 4 doze).

U tabeli datoj u daljem tekstu, prikazan je procenjen stepen seroprotekcije pre i nakon primene kontrolne doze:

Stepen seroprotekcije	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Pre kontrolne doze	72	39	54,2	42,0	66,0
Nakon kontrolne doze	75	74	98,7	92,8	100

N – broj osoba sa dostupnim rezultatima

n – broj osoba sa koncentracijom antitela jednakom ili većom od 10 mIU/mL

% - procenat osoba sa koncentracijom antitela jednakom ili većom od 10 mIU/mL

95% CI – interval pouzdanosti od 95%; LL – donja granica, UL – gornja granica

Pre kontrolne doze – u trenutku primene kontrolne doze/ Nakon kontrolne doze – mesec dana nakon primene kontrolne doze

U tabeli datoj u daljem tekstu, takođe je prikazan procenjivan anamnestički odgovor u skladu sa serostatusom pre primene kontrolne doze:

Status pre primene kontrolne doze	Anamnestički odgovor				
	N	n	%	LL	UL
Osobe sa koncentracijom antitela $<10$ mIU/mL	33	31	93,9	79,8	99,3
Osobe sa koncentracijom antitela $\geq 10$ mIU/mL	39	39	100	91,0	100
Ukupno	72	70	97,2	90,3	99,7

Podela je zasnovana na poslednjim dostupnim podacima u trenutku merenja pre primene buster doze:

- osobe sa koncentracijom antitela  $<10$  mIU/mL pre primene kontrolne doze
- osobe sa koncentracijom antitela  $\geq 10$  mIU/mL pre primene kontrolne doze

Anamnestički odgovor je definisan kao:

- koncentracija anti-HBs antitela  $\geq 10$  mIU/mL kod osoba koje su bile seronegativne pre primene kontrolne doze, ili
- povećanje koncentracije anti-HBs antitela od najmanje 4 puta kod osoba koje su bile seropozitivne pre primene kontrolne doze

N – broj osoba sa dostupnim rezultatima i pre i nakon vakcinacije

n – broj osoba sa odgovorom na vakcinaciju

% - procenat osoba sa odgovorom na vakcinaciju

95% CI – interval pouzdanosti od 95%; LL – donja granica, UL – gornja granica

- Kod zdravih osoba uzrasta do 15 godina, uključujući i 15. godinu života:

U tabeli datoj u daljem tekstu, prikazan je rezultat stepena seroprotekcije (procenat osoba sa koncentracijom anti-HBs antitela  $\geq 10$  IU/L) dobijen iz kliničkih studija nakon primene vakcine prema različitim šemama pomenutim u odeljku 4.2.

Populacija	Šema	Stopa serološki postignute zaštite
Zdrave osobe uzrasta do 15 godina, uključujući i 15. godinu života	nulti, prvi i šesti mesec	7. mesec: $\geq 96\%$
	nulti, prvi, drugi i dvanaesti mesec	1. mesec: 15% 3. mesec: 89% 13. mesec: 95,8%

Podaci navedeni u tabeli dobijeni su nakon primene vakcine koja sadrži tiomersal. Dve dodatne kliničke studije sprovedene na zdravim odraslim osobama i deci koji su primili postojeću formulaciju vakcine Engerix B koja ne sadrži tiomersal, pokazale su podjednak stepen seroprotekcije u poređenju sa primenom vakcine Engerix B koja sadrži tiomersal.

- Kod zdravih osoba uzrasta od 11 do 15 godina, uključujući i 15. godinu života:

U tabeli datoj u daljem tekstu, prikazani su rezultati stepena seroprotekcije (procenat osoba sa koncentracijom anti-HBs antitela  $\geq 10$  IU/L) dobijeni iz komparativne studije dve različite doze i šeme vakcinacije primenjene zdravim osobama uzrasta od 11 do 15 godina, uključujući i 15. godinu života koji su procenjivani do 66. meseca nakon primene prve doze u primarnoj vakcinaciji (*According To Protocol - ATP* kohorta za efikasnost):

Šema vakcinacije	Broj meseci nakon primene prve doze vakcine						
	2	6	7	30	42	54	66
	% seroprotekcije						
Engerix B 10 mikrograma/0,5mL (nulti, prvi, šesti mesec)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix B 20 mikrograma/mL (nulti, šesti mesec)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

\* Nakon primene vakcine Engerix B u dozi od 10 mikrograma/0,5mL (0, 1, 6 šema vakcinacije), 97,3% osoba uzrasta od 11 do 15 godina ili nakon primene vakcine Engerix B u dozi od 20 mikrograma/mL (0, 6 šema vakcinacije), 88,8% osoba uzrasta od 11 do 15 godina, postiglo je koncentraciju anti HBs antitela u 7. mesecu  $\geq 100$  mIU/mL. Srednja geometrijska vrednost koncentracija iznosila je 7238 mIU/mL i 2739 mIU/mL, respektivno.

Sve vakcinisane osobe iz obe grupe (N=74) primile su kontrolnu dozu 72 do 78 meseci nakon primarne vakcinacije. Nakon mesec dana, u anamnezi svih ispitanika zabeležen je porast srednje geometrijske vrednosti koncentracije antitela 108 i 95 puta u trenutku merenja pre i nakon primene dve doze (0, 6 - šema vakcinacije) i tri doze (0, 1 i 6 - šema vakcinacije), respektivno. Pokazano je da su sve osobe imale odgovarajući seroprotektivni nivo. Navedeni podaci pokazuju da je došlo do indukovanja imunološke memorije kod svih osoba koje su pokazale imunološki odgovor nakon primarne vakcinacije, čak i kod onih osoba koje su izgubile seroprotektivne nivoe u 66. mesecu nakon primene prve doze.

- Ponovna primena vakcine kod zdravih osoba u oblastima sa niskom prevalencom (Nemačka):

Stepen seroprotekcije pre i nakon primene kontrolne doze procenjivan je kod osoba uzrasta od 12 do 13 godina kojima su bile primenjene tri doze vakcine Engerix B u toku prve dve godine života:



Stepen seroprotekcije	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Pre kontrolne doze	279	181	64,9	59,0	70,5
Nakon kontrolne doze	276	271	98,2	95,8	99,4

N – broj osoba sa dostupnim rezultatima

n – broj osoba sa koncentracijom antitela jednakom ili većom od 10mIJ/mL

% - procenat osoba sa koncentracijom antitela jednakom ili većom od 10mIJ/mL

95% CI – interval pouzdanosti od 95%; LL – donja granica, UL – gornja granica

Pre kontrolne doze – u trenutku primene kontrolne doze/ Nakon kontrolne doze – mesec dana nakon primene kontrolne doze

U tabeli datoj u daljem tekstu, prikazan je procenjen anamnestički odgovor u skladu sa serostatusom pre primene kontrolne doze kod osoba uzrasta od 12 do 13 godina kojima su bile primenjene tri doze vakcine Engerix B u toku prve dve godine života:

Status pre primene kontrolne doze	Anamnestički odgovor				
	N	n	%	LL	UL
Osobe sa koncentracijom antitela <10mIJ/mL	96	92	95,8	89,7	98,9
Osobe sa koncentracijom antitela ≥10 mIJ/mL	175	175	100	97,9	100
Ukupno	271	267	98,5	96,3	99,6

Podela je zasnovana na poslednjim dostupnim podacima u trenutku merenja pre primene buster doze:

- osobe sa koncentracijom antitela <10mIJ/mL pre primene kontrolne doze
- osobe sa koncentracijom antitela ≥10 mIJ/mL pre primene kontrolne doze

Anamnestički odgovor je definisan kao:

- koncentracija anti-HBs antitela ≥10 mIJ/mL kod osoba koje su bile seronegativne pre primene kontrolne doze, ili
- povećanje koncentracije anti-HBs antitela od najmanje 4 puta kod osoba koje su bile seropozitivne pre primene kontrolne doze

N – broj osoba sa dostupnim rezultatima i pre i nakon vakcinacije

n – broj osoba sa odgovorom na vakcinaciju

% - procenat osoba sa odgovorom na vakcinaciju

95% CI – interval pouzdanosti od 95%; LL – donja granica, UL – gornja granica

### Smanjenje incidence hepatocelularnog karcinoma kod dece

Pokazana je jasna povezanost pojave hepatitis B infekcije i hepatocelularnog karcinoma (HCC).

Smanjenje incidence hepatocelularnog karcinoma (HCC) zapaženo je na Tajvanu, kod dece od 6 do 14 godine života nakon vakcinacije protiv hepatitisa B.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti zadovoljavaju zahteve Svetske zdravstvene organizacije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Aluminijum-hidroksid

Natrijum-hlorid

Natrijum-hidrogenfosfat, dihidrat

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat

Voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnost**

Usled nedostatka podataka iz studija kompatibilnosti vakcinu Engerix B ne treba mešati sa ostalim lekovima.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

Vakcina mora biti primenjena odmah nakon otvaranja.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u originalnom pakovanju.

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2° C do 8° C; ne zamrzavati.

Potrebno je baciti vakcinu ukoliko je bila zamrznuta.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

0,5mL suspenzije u staklenoj bočici (staklo tipa I) sa čepom od butil gume, aluminijumskim prstenom i sigurnosnim plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 100 bočica, staklenih i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

U periodu čuvanja, sadržaj bočice vakcine može sedimentirati, dati talog bele boje i bezbojan supernatant. Nakon što je promućkana bočica, dobija se suspenzija bele boje.

Pre primene vakcina se mora vizuelno ispitati kako bi se potvrdilo odsustvo stranih čestica ili izmena u izgledu vakcine. Ukoliko primetite bilo šta od navedenog, nemojte primenjivati vakcinu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),  
Omladinskih brigada 88, Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-03936-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 27.03.1997. godine

Datum poslednje obnove dozvole: 28.02.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2018.