

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml  
Injektiopullo  
Injektioneste, suspensio  
Esitäytetty ruisku  
Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Hepatiitti B (rDNA) -rokote (adsorboitu) (HBV)

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml):

Hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni<sup>1,2</sup> 10 mikrog

<sup>1</sup> adsorboituna alumiinihydroksidiin (hydratoituun) yhteensä 0,25 millig Al<sup>3+</sup>  
<sup>2</sup> tuotetaan hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae*)  
rekombinantti DNA teknologian avulla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiopullo  
Injektioneste, suspensio.  
Esitäytetty ruisku  
Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa  
Samea, valkoinen suspensio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

ENGERIX-B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepitiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan immunisoitumattomilla henkilöillä. Rokotettavat väestöryhmät määritellään virallisten suositusten perusteella.

Voidaan olettaa, että immunisaatio ENGERIX-B-rokotteella estää myös (delta-tekijän aiheuttaman) hepitiitti D -infektion, koska hepitiitti D esiintyy ainoastaan hepitiitti B -infektion yhteydessä.

### 4.2. Annostus ja antotapa

#### Antotapa

#### *Annostus*

ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml on tarkoitettu alle 16-vuotiaille, myös vastasyntyneille. ENGERIX-B 20

mikrog/1 ml on tarkoitettu vähintään 16-vuotialle.

ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml rokoteannos voidaan myös antaa 11–15-vuotiaille henkilöille kahden annoksen rokotusohjelmaa noudattaen tilanteissa, joissa riski sairastua B-hepatiittiin rokotusohjelman aikana on matala. Samalla on varmistauduttava siitä, että rokotusohjelma voidaan toteuttaa kokonaisuudessaan (katso kohta 5.1 ja ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml valmisteyhteenveto).

### *Perusrokotusohjelmat*

#### Alle 16-vuotiaat:

Perusrokotuksessa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Rokotusohjelma, jossa annokset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla antaa optimaalisen suojan 7. kuukaudella ja johtaa korkeisiin vasta-ainepitoisuuksiin.

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Tässä rokotusohjelmassa neljäs annos annetaan 12 kuukauden kohdalla, mikä varmistaa pitkäaikaissuojan. Vasta-aineiden pitoisuudet ovat nimittäin kolmannen annoksen kohdalla matalammat kuin 0, 1 ja 6 kuukauden rokotusohjelmassa. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat, hemodialyysipotilaat mukaan lukien:

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, hemodialyysipotilaat mukaan lukien, hepatiitti B-rokotteiden immuunivaste on heikentynyt. ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml:n kahta rokotusohjelmaa voidaan käyttää: Joko 0, 1, 2 ja 12 kuukauden rokotusohjelmaa tai 0, 1 ja 6 kuukauden rokotusohjelmaa. Aikuisilla saatujen kokemusten perusteella immuunivaste voi parantua, jos käytetään korkeampaa antigeeniannostusta. Serologista testausta rokotusten jälkeen tulee harkita. Lisäannokset voivat olla tarpeen, jotta saavutetaan suojaava anti-HBs-vasta-ainetaso  $\geq 10$  IU/l.

Todettu tai oletettu HBV altistus:

Mikäli henkilö on altistunut hiljattain hepatiitti B-virukselle (esim. saastuneen neulan pisto), ensimmäinen ENGERIX-B-annos voidaan antaa samanaikaisesti HBIg-annoksen kanssa mutta eri injektiokohtaan (Katso kohta 4.5): Immunisaatiossa tulisi noudattaa 0, 1, 2 ja 12 kuukauden rokotusohjelmaa.

Annostussuositus vastasyntyneillä, joiden äiti on hepatiitti B -viruksen kantaja:

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX-B-rokotteella (10 mikrog/0,5 ml) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12, tai 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla. Ensimmäinen rokotusohjelma antaa nopeamman immuunivasteen. Mikäli mahdollista, hepatiitti B -immunoglobuliineja (HBIg) tulisi antaa samanaikaisesti ENGERIX-B-rokotteen kanssa eri injektiokohtaan, sillä tämä saattaa tehostaa rokotteen antamaa suojaa.

Nämä rokotusohjelmat voidaan sovittaa kunkin maan omaan rokotuskäytäntöön ja lasten yleisen rokotusohjelman ikäsuosituksiin.

### *Tehosteannos.*

Tämänhetkinen tieto ei tue tehosteannoksen antamista henkilöille, joilla täydellinen perusrokotussarja on johtanut immuniteettiin. (Lancet 2000, 355:561).

Joillakin henkilöillä immuniteetti on puutteellinen (esim. kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä,

hemodialyysipotilailla, HIV-positiivisilla) ja näille henkilöille tulee antaa tehosteannoksia. Näin varmistaudutaan siitä, että anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet pysyvät  $\geq 10$  IU/l, joka on hyväksytty suojaava vasta-ainetaso. Vasta-ainetason tutkiminen 6–12 kuukauden välein rokottamisen jälkeen on näillä potilailla suositeltavaa.

Kansalliset suositukset tehosteannoksen osalta tulee huomioida.

### *Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus*

Ks. kohta 4.5.

### Antotapa

ENGERIX-B annetaan lapsille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseen alueelle.

Poikkeustapauksissa rokote voidaan antaa subkutaanisena injektiona potilaille, joilla on trombosytopenia tai verenvuotohäiriö.

### **4.3. Vasta-aiheet**

ENGERIX-B:tä ei pidä antaa henkilöille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX-B-annoksen jälkeen.

ENGERIX-B-rokotusta kuten muitakin rokotuksia on lykättävä, mikäli rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus. Lievät infektiot eivät kuitenkaan ole rokottamisen vasta-aiheita.

### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Erityisesti nuorilla saattaa rokotuksen jälkeen, tai jopa ennen, esiintyä pyörtymistä psykogeenisenä reaktiona neulanpistokselle. Toipumiseen voi liittyä useita neurologisia löydöksiä, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, tuntohäiriöitä ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä. Pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi on oltava asianmukaiset toimintavalmiudet.

Hepatiitti B:n pitkän itämisaajan vuoksi rokotettavalla saattaa rokotushetkellä olla havaitsematon hepatiitti B -infektio. Tällaisissa tapauksissa rokote ei välttämättä estä hepatiitti B -infektiota.

Rokote ei estä muiden maksatauteja aiheuttavien patogeenien infektiota, kuten hepatiitti A:tä, hepatiitti C:tä ja hepatiitti E:tä.

Kuten muillakin rokotteilla suojaavaa vasta-ainetasoa ei ehkä saavuteta kaikilla rokotetuilla.

Useiden tekijöiden on todettu heikentävän B-hepatiittirokotteiden immuunivastetta. Näitä tekijöitä ovat, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi, antoreitti ja eräät taustalla olevat krooniset sairaudet. Serologisten testien suorittamista pitäisi harkita niillä henkilöillä, joilla saattaa olla riski, ettei suojaavaa vasta-ainetasoa saavuteta täydellisen Engerix-B-rokotesarjan jälkeen. Lisäannosten tarvetta pitäisi harkita henkilöillä, joille rokotusvastetta ei tule tai se jää puutteelliseksi.

Potilaita, joilla on krooninen maksasairaus tai HIV-infektio tai jotka ovat hepatiitti C:n kantajia, ei tule jättää rokottamatta B-hepatiittia vastaan. Rokotusta voidaan suositella, koska HBV-infektio voi olla vaikea näillä potilailla: lääkärin tuleekin harkita HBV-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin munuaisten vajaatoiminnalla potevilla, hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, perusimmunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainepitoisuuksia, joten

tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta.

ENGERIX-B-rokotetta ei pidä antaa pakaraan eikä intradermaalisesti, koska tällöin tuloksena saattaa olla huonompi immuunivaste.

ENGERIX-B-rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa suoneen.

Injisoitavia rokotteita annettaessa käsillä on aina oltava tarvittava hoitovalmius mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Apnea on potentiaalinen riski annettaessa perusrokotussarja hyvin ennenaikaisesti syntyneille vauvoille (vauvat, jotka ovat syntyneet 28. raskausviikolla tai aikaisemmin). Näillä vauvoilla tulee harkita hengitystoiminnan seuranta 48–72 tunnin ajan, varsinkin, jos vauvalla on esiintynyt hengitysteiden kypsymättömyyttä. Rokotuksen tuoma hyöty on tässä lapsiryhmässä korkea, minkä vuoksi rokotuksia ei tule jättää antamatta tai lykätä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

ENGERIX-B-rokotteen ja standardin HBIg-annoksen samanaikainen anto ei johda pienempiin anti-HBs-vasta-ainepitoisuuksiin, mikäli valmisteet annetaan eri injektiokohtiin.

ENGERIX-B-rokote voidaan antaa samanaikaisesti *Haemophilus influenzae* b, BCG-, hepatiitti A -, polio-, tuhkarokko-, sikotauti-, vihurirokko-, kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskärokotteen kanssa.

ENGERIX-B voidaan antaa samanaikaisesti ihmisen papilloomavirusrokotteen (HPV) kanssa. ENGERIX-B:n ja Cervarixin (HPV-rokote) samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi HPV-antigeenien aikaansaamiin vasta-ainevasteisiin. Anti-HBs vasta-ainepitoisuudet (geometriset keskiarvot) jäivät matalammiksi samanaikaisen annon jälkeen. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta, sillä riittävä serologinen vaste kuitenkin saavutettiin. Samanaikaisesti molemmat rokotteen saaneista henkilöistä 97,9 % saavutti anti-HBs pitoisuustason  $\geq 10$  mIU/ml. Osuus oli 100 %, kun ENGERIX-B annettiin yksinään.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

ENGERIX-B-rokotetta voidaan käyttää sellaisen perusrokotussarjan loppuunsaattamiseen, joka on aloitettu plasmaperäisellä tai jollakin toisella geeniteknikalla tuotetulla hepatiitti B -rokotteella, tai haluttaessa tehosteannoksena henkilöille, joilla perusimmunisaatio on toteutettu aikaisemmin plasmaperäisellä tai jollakin toisella geeniteknikalla tuotetulla hepatiitti B -rokotteella.

#### **4.6. Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

HBsAg:n vaikutusta sikiönkehitykseen ei ole arvioitu.

Kuten muidenkaan inaktivoituja viruksia sisältävien rokotteiden sen ei kuitenkaan odoteta vahingoittavan sikiötä. ENGERIX-B-rokotetta tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen ja mikäli mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit.

##### Imetys

Imettävälle äidille annetun ENGERIX-B -rokotteen vaikutuksia äidinmaitoa saavaan lapseen ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, koska tietoja valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole käytettävissä.

Imettäminen ei ole vasta-aihe.

#### Hedelmällisyys

ENGERIX-B:tä ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ENGERIX-B -rokotteella ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

##### **Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu 23 tutkimuksesta saatuihin 5329 henkilön seurantatietoihin.

Nykyinen ENGERIX-B rokote ei sisällä tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste). Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu sekä tiomersaalia sisältävällä rokotteella että tiomersaalittomalla rokotteella.

Yhdessä nykyisellä tiomersaalittomalla rokotteella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, kivun, punoituksen, turvotuksen, väsymyksen, ärtyisyyden, ruokahaluttomuuden ja kuumeen ilmaantuvuus oli verrannollinen aikaisemmilla tiomersaalia sisältäneillä rokotteilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuun ilmaantuvuuteen.

##### **Haittavaikutustaulukko**

Haittavaikutusten frekvenssit raportoidaan alla annosta kohti seuraavasti:

Hyvin yleinen:  $(\geq 1/10)$   
Yleinen:  $(\geq 1/100 - < 1/10)$   
Melko harvinainen:  $(\geq 1/1000 - < 1/100)$   
Harvinainen:  $(\geq 1/10000 - < 1/1000)$   
Hyvin harvinainen:  $(< 1/10000)$

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Frekvenssi</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Kliiniset tutkimukset</b>		
Veri ja imukudos:	Harvinainen	Lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtyisyys
Hermosto	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Päänsärky Uneliaisuus Huimaus Parestesia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Maha-suolikanavan oireet

		(kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu)
Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Urtikaria, kutina, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen Harvinainen	Lihaskipu Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Hyvin yleinen  Yleinen  Melko harvinainen	Injektiokohdan kipu ja punoitus, väsymys Kuume ( $\geq 37,5$ °C), yleinen sairauden tunne, injektiokohdan turvotus ja reaktiot (kuten kovettuma) Influenssankaltainen sairaus
<b>Markkinoille tulon jälkeiset tiedot</b>		
Infektiot	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Meningiitti
Veri ja imukudos	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	<u>Trombosytopenia</u>
Immuunijärjestelmä	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Anafylaksia, allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaktoidiset reaktiot ja seerumitaudin kaltainen tila
Hermosto	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Enkefaliitti, enkefalopatia, kouristukset, paralyysi, neuriitti (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), neuropatia ja alentunut tuntoherkkyys
Verisuonisto	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Vaskuliitti, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Apnea hyvin ennen aikaisesti syntyneillä vauvoilla (vauvat, jotka ovat syntyneet 28. raskausviikolla tai aikaisemmin) (Ks kohta 4.4).
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Erythema multiforme, angioneuroottinen edeema, lichen planus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)	Niveltulehdus, lihasheikkous

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se

mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9. Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliannostustapauksia. Yliannostuksen aiheuttamat haittatapahtumat olivat samanlaiset kuin rokotteen normaaliannostuksessa raportoidut.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hepatiitti B rokote, ATC koodi: J07BC01

#### Vaikutusmekanismi

ENGERIX-B aiheuttaa spesifisten humoraalisten vasta-aineiden muodostumista HBsAg:a vastaan (anti-HBs-vasta-aineet). Tason 10 IU/l saavuttava tai ylittävä anti-HBs-vasta-ainepitoisuus antaa suojan HBV-infektiota vastaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Riskiryhmät:

Kenttätutkimuksissa on todettu 95–100 %:n suojavaikutus riskiryhmiin kuuluneilla vastasyntyneillä, lapsilla ja aikuisilla.

Korkean riskin alueella HBeAg-positiivisten äitien terveillä vastasyntyneillä saavutettiin 95 %:n suojateho (seerumin anti-HBs IG $\geq$  10 mIU/ml), kun 0,1,2 ja 12 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden rokotusohjelma aloitettiin syntymähetkellä ilman samanaikaista hepatiitti B-immunoglobuliiniannosta (HBIG). Kun HBIG-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

Vastasyntyneet, joiden äidit olivat hepatiitti B-viruksen kantajia (HBsAg-positiiviset, jotka joko olivat tai eivät olleet HBeAg-positiivisiä), ja jotka eivät saaneet HBIG-annosta syntymähetkellä, saivat heräteannoksen Enderix-B:tä kahdenkymmenen vuoden kuluttua kolmen tai neljän annoksen perusrököttösarjasta.

Suojaavat vasta-ainetasot ennen heräteannosta ja sen jälkeen olivat seuraavat:

Suojaavat vasta-ainetasot	N	n	%	95 % CI	
				LL	UL
Ennen heräteannosta	72	39	54.2	42.0	66.0
Heräteannoksen jälkeen	75	74	98.7	92.8	100

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilta saatiin tulokset

n = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla pitoisuus oli 10 mIU/ml tai enemmän

% = Niiden henkilöiden osuus, joilla pitoisuus oli 10 mIU/ml tai enemmän

95 % CI = 95 %:in luottamusväli; LL = alaraja (= Lower Limit), UL = yläraja (= Upper Limit)

Anamnestiset vasteet serostatuksen mukaan ennen heräteannosta olivat seuraavat:

	Anamnestinen vaste				
				95% CI	
Ennen heräteannosta:	N	n	%	LL	UL
Henkilöt, joilla < 10 mIU/ml	33	31	93.9	79.8	99.3
Henkilöt, joilla ≥ 10 mIU/ml	39	39	100	91.0	100
Kokonaisvaste	72	70	97.2	90.3	99.7

Ryhmittely tehty viimeisimmän aikapisteen mukaan, joka oli saatavilla ennen heräteannosta:

- Henkilöt, joilla <10 mIU/ml = henkilöt, joiden vasta-ainepitoisuus <10 mIU/ml ennen heräteannosta
- Henkilöt, joilla ≥10 mIU/ml = henkilöt, joiden vasta-ainepitoisuus ≥10 mIU/ml ennen heräteannosta

Anamnestisen vasteen määritelmä:

- anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet ≥ 10 mIU/ml henkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia ennen heräteannosta, tai
- Vähintään 4-kertainen anti-HBs-vasta-aineiden nousu henkilöillä, jotka olivat seroposiivisia ennen heräteannosta.

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilta saatiin tulokset sekä ennen rokotusta ja sen jälkeen

n = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla nähtiin vaste

% = Niiden henkilöiden osuus, joilla todettiin vaste

95 % CI = tarkasti 95 %:in luottamusväli; LL = alaraja (= Lower Limit), UL = yläraja (= Upper Limit)

Terveet alle 16-vuotiaat:

Alla oleva taulukko on esittää yhteenvedona saadut suojaavat vasta-ainetasot (toisin sanoen niiden henkilöiden prosenttiosuus, joilla anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet olivat ≥ 10 IU/l), joita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa eri rokotusohjelmilla (ks. kohta Annostus).

Ryhmä	Rokotusaikataulu	Suojaava vasta-ainetaso
Alle 16-vuotiaat terveet henkilöt	0, 1, 6 kuukautta	7. kuukauden kohdalla: ≥ 96 % 1. kuukauden kohdalla: 15 % 3. kuukauden kohdalla: 89 %
	0, 1, 2–12 kuukautta	13. kuukauden kohdalla: 95,8 %

Taulukossa esitetyt tulokset on saatu tiomersaalia sisältävillä rokotteilla. Tiomersaalitomalla koostumuksella on tehty kaksi lisätutkimusta terveillä lapsilla ja aikuisilla. Näissä tutkimuksissa suojaavat vasta-ainetasot olivat samanlaiset kuin tiomersaalia sisältävillä rokotteilla.

Terveet 11–15-vuotiaat



66 kuukautta perusrokotussarjan ensimmäisen annoksen jälkeen serologinen vaste tutkittiin sellaisilta 11–15-vuotiailta, jotka olivat saaneet rokotteen kahdella erilaisella, käyttöön hyväksytyllä annosvahvuudella ja rokotusaikataululla. Tehotulokset tälle lähtöryhmissä pysyneiden (ATP eli According-To-Protocol)-kohortille esitetään seuraavassa taulukossa:

Kuukaudet ensimmäisestä annoksesta							
Rokotusaikataulu	2	6	7	30	42	54	66
Suojaavat vasta-ainetasot							
ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml (0, 1, 6 kuukautta)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml (0, 6 kuukautta)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

\* 7. kuukauden kohdalla 97,3 % 11–15-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml injektioannosta (0, 1, 6 kuukauden rokotusohjelmalla) ja 88,8 % 11–15-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml injektioannosta (0, 6 kuukauden rokotusohjelmalla), kehittivät  $\geq 100$  mIU/ml anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet. Pitoisuuksien (geometriset) keskiarvot (GMC) olivat vastaavasti 7238 mIU/ml ja 2739 mIU/ml.

Molempien rokotusryhmän kaikille henkilöille (N=74) annettiin heräteannos 72–78 kuukauden kuluttua perusrokotussarjasta. Kaikille henkilöille oli kuukaudessa kehittynyt anamnestinen vaste. Vasta-ainepitoisuudet kasvoivat 108-kertaisiksi niillä, jotka saivat 2 rokoteannosta ja 95-kertaisiksi niillä, jotka saivat 3 rokoteannosta, kun pitoisuuksia verrattiin toisiinsa ennen heräteannoksen antoa ja sen jälkeen. Henkilöille oli siis kehittynyt rokotesuoja. Näiden tietojen perusteella immunologinen muisti oli kehittynyt kaikille perusrokotussarjan saaneille henkilöille, myös henkilöille, jotka olivat vailla suojaavaa vasta-ainetasoa 66. kuukauden kohdalla.

Terveiden henkilöiden rokottaminen uudelleen matalan riskin alueella (Saksa):

Suojaavat vasta-ainetasot ennen heräteannosta ja sen jälkeen 12–13-vuotiailla, jotka oli rokotettu kolmella Engerix-B-annoksella kahden ensimmäisen elinvuoden aikana:

Suojaavat vasta-ainetasot	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Ennen heräteannosta	279	181	64.9	59.0	70.5
Heräteannoksen jälkeen	276	271	98.2	95.8	99.4

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilta saatiin tulokset

n = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla pitoisuus oli 10 mIU/ml tai enemmän

% = Niiden henkilöiden osuus, joilla pitoisuus oli 10 mIU/ml tai enemmän

95 % CI = 95 %:in luottamusväli; LL = alaraja (= Lower Limit), UL = yläraja (= Upper Limit)

Anamnestiset vasteet serostatuksen mukaan ennen herkistämistä olivat seuraavat 12–13-vuotiailla, jotka olivat saaneet kolme annosta Engerix-B:tä kahden ensimmäisen ikävuoden aikana:

	Anamnestinen vaste				
	N	n	%	LL	UL
Ennen heräteannosta					
Henkilöt, joilla < 10 mIU/ml	96	92	95.8	89.7	98.9

	Anamnestinen vaste				
				95% CI	
Ennen heräteannosta	N	n	%	LL	UL
Henkilöt, joilla $\geq 10$ mIU/ml	175	175	100	97.9	100
Kokonaisvaste	271	267	98.5	96.3	99.6

Ryhmittely tehty viimeisimmän aikapisteen mukaan, joka oli saatavilla ennen tehosteannosta:

- Henkilöt, joilla  $<10$  mIU/ml = henkilöt, joilla vasta-ainepitoisuus  $<10$  mIU/ml ennen heräteannosta
- Henkilöt, joilla  $\geq 10$  mIU/ml = henkilöt, joilla vasta-ainepitoisuus  $\geq 10$  mIU/ml ennen heräteannosta

Anamnestisen vasteen määritelmä:

- anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet  $\geq 10$  mIU/ml henkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia ennen heräteannosta, tai
- Vähintään 4-kertainen anti-HBs-vasta-aineiden nousu henkilöillä, jotka olivat seroposiivisia ennen heräteannosta.

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilta saatiin tulokset sekä ennen rokotusta ja sen jälkeen

n = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla todettiin vaste

% = Niiden henkilöiden osuus, joilla todettiin vaste

95 % CI = tarkasti 95 %:in luottamusväli; LL = alaraja (= Lower Limit), UL = yläraja (= Upper Limit)

#### Maksasolusyövän ilmaantuvuuden vähentäminen lapsilla:

Hepatiitti B -infektion ja maksasolusyövän esiintymisen välillä on osoitettu selvä yhteys. Hepatiitti B:n ehkäisy rokottamalla vähentää maksasolusyövän ilmaantuvuutta, kuten Taiwanissa on 6–14-vuotiailla lapsilla todettu.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta täyttävät WHO:n vaatimukset.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Natriumkloridi

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Natriumdivetyfosfaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3. Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytettävä jääkaapissa (2 °C - 8 °C:ssa).

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Ei saa jäätyä.

Säilyvyystutkimukset osoittavat, että ENGERIX-B säilyy korkeintaan 37°C lämpötilassa 3 päivän ajan tai korkeintaan 25°C lämpötilassa 7 päivän ajan. Tämä tieto on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille siltä varalta, että rokote säilytetään tilapäisesti jääkaapin ulkopuolella.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

0,5 ml suspensiota injektio­pullo­ssa (tyypin I lasia), jossa korkki (butyylikumia). Pakkaukset 1, 10, 25 tai 100.  
0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa kumitulppa (butyylikumia). Pakkaukset 1 tai 10 neuloilla tai ilman neuloja.

Kaikkia pakkausko­ko­ja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Rokotteeseen saattaa säilytyksen aikana ilmaantua ohut valkoinen sakka, neste on kirkas ja väritön. Ravistamisen jälkeen rokote on hiukan sameaa.

Rokote tulee tarkastaa ennen antamista silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai poikkeavien fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule antaa, mikäli kumpaakaan edellä mainituista havaitaan.

Rokote on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

1330 Rixensart, Belgia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10122

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.08.2004/11.04.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.9.2020

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen verkkosivuilta <http://www.fimea.fi>