

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^{1,2} 10 mikrog

¹ adsorboituna alumiinihydroksidiin (hydratoituun) yhteensä 0,25 millig Al³⁺

² 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 vastasyntyneille, imeväisille ja 15-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille ja nuorille aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti 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) hepatiitti D -infektion, koska hepatiitti D esiintyy ainoastaan hepatiitti B -infektion yhteydessä.

4.2. Annostus ja antotapa

Antotapa

Annostus

ENGERIX-B 10 mikrog/0,5 ml on tarkoitettu 15-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille ja nuorille, myös vastasyntyneille. ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml on tarkoitettu vähintään 16-vuotiaalle.

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 varmistettava, että rokotusohjelmaa voidaan toteuttaa kokonaisuudessaan (katso kohta 5.1 ja ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml valmisteyhteenveto).

Perusrokotusohjelmat

15-vuotiaat ja sitä nuoremmat lapset ja nuoret:

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.

Nopeutettu 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 ≥ 10 mIU/ml.

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 (ks. 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 -immunoglobuliini (HBIG) tulisi antaa samanaikaisesti ENGERIX-B-rokotteiden 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.

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 ≥ 10 mIU/ml, 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

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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.

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 on aina oltava asianmukainen hoitovalmius mahdollisten rokotteiden annosta johtuvien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Suoja

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

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. Lisäännosten tarvetta pitäisi harkita henkilöillä, joille rokotusvastetta ei tule tai se jää puutteelliseksi.

Erityisryhmät

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 vajaatoimintaa 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.

Ennenaikaisesti syntyneet vauvat

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.

Natriumsisältö

Tämä rokote sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 hinkuyskärokotteiden 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 rokotteet saaneista henkilöistä 97,9 % saavutti anti-HBs pitoisuustason ≥ 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.

Jos potilas saa immunosuppressiivista hoitoa tai potilas on immuunipuutteinen, riittävää immuunivastetta ei välttämättä muodostu (ks. kohta 4.4).

4.6. Fertilitetti, 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: ($< 1/10000$)

Elinjärjestelmä	Frekvenssi	Haittavaikutus
Kliiniset tutkimukset		
Veri ja imukudos:	Harvinainen	Lymfadenopatia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ärtisyys
Hermosto	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Päänsärky Uneliaisuus Huimaus Parestesia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Maha-suolikanavan oireet (kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu)
Iho ja ihonalainen kudos	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
Markkinoille tulon jälkeiset tiedot		
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 ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla (vauvat, jotka ovat syntyneet 28. raskausviikolla tai aikaisemmin) (Ks kohta 4.4).
Iho ja ihonalainen kudos	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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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:aa vastaan (anti-HBs-vasta-aineet). Tason 10 mIU/ml saavuttava tai ylittävä anti-HBs-vasta-ainepitoisuus antaa suojan HBV-infektiota vastaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Henkilöt, joilla on suurentunut HBV-altistuksen riski:

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

Korkean riskin alueella HBeAg-positiivisten äitien terveillä vastasyntyneillä saavutettiin 95 %:n suojavaikutus (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 Engerix-B:tä kahdenkymmenen vuoden kuluttua kolmen tai neljän annoksen perusrakotussarjasta.

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 \geq 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 \geq 10 mIU/ml = henkilöt, joiden 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 nähtiin vaste

% = Niiden henkilöiden osuus, joilla todettiin vaste

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

Pediatrinen väestö

- Suojaavat vasta-ainetasot 15-vuotiailla ja sitä nuoremmilla:

Alla oleva taulukko on esittää yhteenvetona saadut suojaavat vasta-ainetasot (toisin sanoen niiden

henkilöiden prosenttiosuus, joilla anti-HBs-vasta-ainepitoisuudet olivat ≥ 10 mIU/ml), joita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa eri rokotusohjelmilla (ks. kohta Annostus).

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

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

- Immuunivasteen säilyminen 11–15-vuotiailla

Perusrokotuksen tuottamaa pitkäaikaista immuunivastetta arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa rokotussarjan aloitushetkellä 11–15-vuotiailla tutkittavilla. 66 kuukautta perusrokotussarjan ensimmäisen annoksen jälkeen suojaavat vasta-ainetasot (niiden tutkittavien prosenttiosuus, joilla anti-HBs-vasta-ainetaso oli ≥ 10 mIU/ml) tutkittiin sellaisilta tutkittavilta, jotka olivat saaneet rokotteen kahdella erilaisella annosvahvuudella ja rokotusaikataululla. Tehotulokset tälle lähtöryhmissä pysyneiden (ATP eli According-To-Protocol)-kohortille esitetään seuraavassa taulukossa:

Rokotusaikataulu	Kuukaudet ensimmäisestä annoksesta						
	2	6	7	30	42	54	66
	Suojaavat vasta-aine-tasot						
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 injektionestettä (0, 1, 6 kuukauden rokotusohjelmalla) ja 88,8 % 11–15-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat saaneet ENGERIX-B 20 mikrog/1 ml injektionestettä (0, 6 kuukauden rokotusohjelmalla), kehittivät ≥ 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.

- Immuunivasteen säilyminen ja uudelleenrokottaminen 15–16-vuotiailla tutkittavilla 14 vuoden kuluttua perusrokotussarjasta:

Suojaavat vasta-ainetasot ennen heräteannosta ja heräteannoksen jälkeen 15–16-vuotiailla tutkittavilla, jotka oli rokotettu kolmella Engerix-B-annoksella ensimmäisten kahden elinvuoden aikana:

Suojaavat vasta-ainetasot	N	n	%	95 % CI	
				LL	UL
Ennen heräteannosta	292	191	65,4	59,6	70,9
Heräteannoksen jälkeen	292	286	97,9	95,6	99,2

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilta saatiin tulokset

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

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

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

Heräteannoksen jälkeen = kuukauden kuluttua heräteannoksesta

Anamnestiset vasteet serostatuksen mukaan ennen heräteannosta olivat seuraavat 15–16-vuotiailla tutkittavilla, jotka oli rokotettu kolmella Engerix-B-annoksella ensimmäisten kahden elinvuoden aikana:

	Anamnestinen vaste				
	N	n	%	95 % CI	
LL				UL	
Ennen heräteannosta					
Henkilöt, joilla < 10 mIU/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Henkilöt, joilla ≥ 10 mIU/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Kokonaisvaste	291	282	96,9	94,2	98,6

Stratifikaatio 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 ≥ 10 mIU/ml = henkilöt, joilla 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 että rokotuksen jälkeen

n = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla todettiin vaste

% = Niiden henkilöiden prosenttiosuus, joilla todettiin vaste

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

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma määriteltynä niiden tutkittavien prosenttiosuudella, joilla anti-HBs-vasta-ainepitoisuus oli ≥ 100 mIU/ml yhden kuukauden kuluttua heräteannoksesta, laskettiin 90,8 %:n kohdalla (95 % CI: 86,8–93,8). Anti-HBs-vasta-ainepitoisuuksien geometriset keskiarvot suurensivat 156-kertaisiksi (arvosta 26,5 mIU/ml arvoon 4 134,9 mIU/ml) reaktiona heräteannokseen.

Suojaavia vasta-ainetasoja ja anamnestisiä vasteita koskevat tulokset olivat samaa luokkaa 12–13-vuotiailla tutkittavilla (N = 279).

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. Farmakokineetiikka

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. Kesto aika

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 esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa männän tulppa (butyylikumia) ja kuminen kärkikorkki. Pakkauskoot 1 tai 10 neuloilla tai ilman neuloja.

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyylikumia). Pakkauskoot 1, 10, 25 tai 100.

Esitäytetyn ruiskun kärkikorkki ja kuminen männän tulppa sekä injektiopullon tulppa ovat valmistettu synteettisestä kumista.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

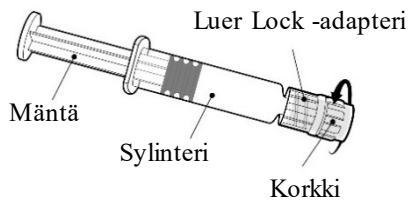
6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

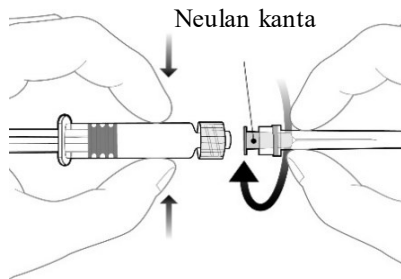
Rokote tulee tarkastaa ennen antamista silmämääräisesti vierashiukkasten ja/tai poikkeavien fysikaalisten muutosten varalta. Rokotetta ei tule antaa, mikäli kumpaakaan edellä mainituista havaitaan.

Rokote on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

Esitötetyn ruiskun käyttöohje



Pidä kiinni ruiskun sylinteristä, ei männästä.
Poista ruiskun korkki kiertämällä vastapäivään.



Neula kiinnitetään ruiskuun yhdistämällä neulan kanta Luer Lock -adapteriin ja kiertämällä neulaa neljänneskiertos myötäpäivään, kunnes neula tuntuu kiinnittyvän ruiskuun.

Älä vedä ruiskun mäntää ulos sylinteristä. Jos mäntä irtoaa sylinteristä, älä anna rokotetta.

Hävitys

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

11.08.2004/14.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.5.2023

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

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml
Injektionsflaska
Injektionsvätska, suspension
Förfylld spruta
Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot hepatit B (rDNA) (adsorberat) (HBV)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml):

Hepatit B ytantigen^{1,2} 10 mikrogram

¹ adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid totalt 0,25 milligram Al³⁺

² producerat i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae*)
med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsflaska
Injektionsvätska, suspension.
Förfylld spruta
Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Vit, mjölkaktig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Engerix-B är indicerat för nyfödda, spädbarn, barn och ungdomar i åldern upp till och med 15 år för aktiv immunisering mot hepatit B-virusinfektion (HBV), orsakad av alla kända subtyper hos icke immuna personer. Nationella riktlinjer avgör vilka populationer som ska immuniseras.

Det kan förväntas att hepatit D-infektion också förhindras genom immunisering med Engerix-B eftersom hepatit D (orsakad av delta-agens) inte förekommer i frånvaro av hepatit B-infektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosering

Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml är ämnat för personer upp till och med 15 år, inklusive nyfödda. Engerix-B 20 mikrogram/1 ml är ämnat för personer 16 år och äldre.

Engerix-B 20 mikrogram/1 ml kan även ges till personer från 11 till och med 15 år i ett 2-doschema under förhållanden där det är låg risk för hepatit B-infektion under vaccinationsprogrammet och när fullföljande av hela vaccinationsschemat kan säkerställas (se

avsnitt 5.1 och produktresumén för Engerix-B 20 mikrogram/1 ml).

Primärimmuniseringsscheman

- Personer till och med 15 år:

Två alternativa primärimmuniseringsscheman kan följas:

Ett vaccinationsschema där vaccinationerna ges vid 0, 1 och 6 månader ger optimalt skydd vid månad 7 och producerar höga antikropps-koncentrationer.

Ett accelererat schema, där vaccinationerna ges vid 0, 1 och 2 månader ger ett snabbare skydd och förväntas ge bättre patientföljsamhet. Med detta schema ska en fjärde dos administreras vid 12 månader för att säkerställa långtidsskydd eftersom antikropps-koncentrationerna efter den tredje dosen är lägre än de som uppnås med 0, 1, 6-månadersschemat. Hos spädbarn tillåter detta vaccinationsschema samtidig administrering av hepatit B-vaccin och andra barnvacciner.

Patienter med njurinsufficiens, inklusive patienter som genomgår hemodialys:

Patienter med njurinsufficiens, inklusive patienter som genomgår hemodialys, har nedsatt immunsvär mot hepatit B-vacciner. Antingen kan 0, 1, 2 och 12-månadersschemat eller 0, 1, 6-månadersschemat med Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml användas. Baserat på erfarenheter från vuxna kan vaccinering med en högre dos antigen förbättra immunsvaret. Serologisk provtagning efter vaccineringen ska övervägas. Ytterligare vaccindoser kan behövas för att säkerställa en skyddande anti-HBs-antikropps-nivå som är ≥ 10 IU/l.

Känd eller trolig exponering för HBV:

Under förhållanden där exponering för HBV nyligen har skett (t.ex. nålstick med kontaminerad spruta) kan den första dosen Engerix-B administreras samtidigt med HBIG, men de måste dock ges på skilda injektionsställen (se avsnitt 4.5). Schemat med immunisering vid 0, 1, 2 och 12 månader rekommenderas.

Doseringsrekommendation för nyfödda barn till mödrar som är HBV-bärare:

Immunisering med Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml av dessa nyfödda ska påbörjas direkt efter födseln och två alternativa immuniseringsscheman kan följas. Vaccinationsdoserna kan antingen ges enligt 0, 1, 2 och 12-månadersschemat, vilket ger ett snabbare immunsvär, eller enligt 0, 1, och 6-månadersschemat. Om möjligt ska hepatit-B-immunglobulin (HBIG) ges samtidigt med Engerix-B på skilda injektionsställen eftersom detta kan öka den skyddande effekten av vaccinet.

Dessa immuniseringsscheman kan justeras för att överensstämma med lokal immuniseringspraxis när det gäller rekommenderad ålder för administrering av andra barnvacciner.

Boosterdos

Aktuella data ger inget stöd för behovet av boostervaccinering av immunkompetenta individer som har svarat på en full primärimmunisering.

Till patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. patienter med kronisk njursvikt, hemodialyspatienter, hiv-positiva patienter) ska booster-doser administreras för att säkerställa att anti-HBs-antikropps-koncentrationer som är lika med eller högre än den accepterade skyddande nivån på 10 IU/l upprätthålls. För patienter med nedsatt immunförsvar rekommenderas undersökning av antikropps-nivån var 6:e–12:e månad efter vaccination.

Nationella rekommendationer för boostervaccinering ska beaktas.

Utbyttbarhet av hepatit B-vacciner

Se avsnitt 4.5.

Administreringssätt

Engerix-B administreras som en intramuskulär injektion i deltoideusregionen hos barn och anterolateralt i låret hos nyfödda, spädbarn och små barn.

I undantagsfall kan vaccinet ges som en subkutan injektion till patienter med trombocytopeni eller blödningsrubbningar.

4.3 Kontraindikationer

Engerix-B ska inte ges till personer med känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller till personer som har visat tecken på överkänslighet efter tidigare administrering av Engerix-B.

I likhet med andra vacciner ska administrering av Engerix-B uppskjutas om patienten lider av akut svår febersjukdom. Lindriga infektioner är dock ingen kontraindikation för immunisering.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighet vid användning

Synkope (svimning) kan inträffa efter eller till och med före vaccination, framför allt hos ungdomar, som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av flera neurologiska symtom såsom övergående synrubbning, parestesi och rörelser av tonisk-klonisk typ i extremiteterna under återhämtning. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador vid svimning.

Engerix-B ska inte ges intraglutealt eller intradermalt eftersom detta kan resultera i ett lägre immunsvär.

Engerix-B får under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Som med alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling alltid finnas i beredskap då sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner till följd av administrering av vaccinet kan inträffa.

Skydd

På grund av den långa inkubationstiden för hepatit B är det möjligt att en odiagnostiserad hepatit B-infektion kan föreligga vid tidpunkten för immunisering. Det är möjligt att vaccinet inte skyddar mot hepatit B-infektion i sådana fall.

Vaccinet skyddar inte mot infektioner orsakade av andra leverpatogener såsom hepatit A-, hepatit C- och hepatit E-virus.

Som för andra vacciner uppnås inte alltid en skyddande antikropps nivå hos alla vaccinerade.

Ett antal faktorer har visat sig reducera immunsvaret mot hepatit B-vacciner. Dessa faktorer inkluderar manligt kön, övervikt, rökning, administreringsväg samt vissa kroniska underliggande sjukdomar. Serologisk testning ska övervägas hos de patienter som löper risk att inte uppnå fullgott skydd efter avslutat fullständigt vaccinationsprogram med Engerix-B. Behovet av ytterligare doser ska övervägas för personer som inte svarar eller svarar suboptimalt på vaccinationsprogrammet.

Särskild population

Patienter med kronisk leversjukdom, hiv-infektion eller hepatit C-bärare ska inte undantas från vaccination mot hepatit B. Vaccination kan rekommenderas eftersom hepatit B-infektionen kan vara svår hos dessa patienter. Läkaren ska dock överväga från fall till fall om dessa patienter ska vaccineras mot hepatit B. Hos hiv-infekterade patienter, liksom hos patienter med njurinsufficiens, patienter som genomgår hemodialys och patienter med nedsatt immunförsvar, finns det risk att en adekvat anti-HBs-antikropps-koncentration ej uppnås efter primärimmunisering och dessa patienter kan därför behöva ytterligare vaccindoser.

Prematura spädbarn

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48–72 timmar ska beaktas när den primära vaccinationsserien ges till mycket prematura spädbarn (födda ≤ 28 graviditetsveckor) och särskilt för dem med tidigare känd omogen lungutveckling. Eftersom nyttan med vaccination är hög för denna spädbarnsgrupp ska vaccinationen inte utebli eller skjutas upp.

Natriuminnehåll

Detta vaccin innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av Engerix-B och standarddos av HBsAg ger inte lägre anti-HBs-antikropps-koncentration förutsatt att administreringen sker på olika injektionsställen.

Engerix-B kan ges samtidigt med *Haemophilus influenzae* b BCG-, hepatit A-, polio-, mässling-, påssjuka-, röda hund-, difteri-, tetanus- och pertussisvacciner.

Engerix-B kan ges samtidigt med vaccin mot humant papillomvirus (HPV). Samtidig administrering av Engerix-B och Cervarix (HPV-vaccin) visade inte någon kliniskt relevant påverkan på antikropps-svaret mot HPV-antigen. Geometriska medelkoncentrationen för anti-HBs var lägre vid samtidig administrering, men den kliniska signifikansen av detta fynd är inte känd eftersom seroprotektionsfrekvensen inte påverkades. Andelen individer som uppnådde anti-HBs ≥ 10 mIU/ml var 97,9 % vid samtidig vaccination och 100 % då endast Engerix-B administrerades.

Olika injicerbara vacciner ska alltid administreras på olika injektionsställen.

Engerix-B kan användas för att fullfölja primärimmunisering som påbörjats antingen med plasmaderiverat eller annat genetiskt framställt hepatit B-vaccin eller, om så önskas, som booster-dos till individer som tidigare fått primärimmunisering med ett plasmaderiverat eller annat genetiskt framställt hepatit B-vaccin.

Hos patienter som står på immunsuppressiv behandling eller hos patienter med immunbrist, kan kanske inte ett adekvat immunsvår förväntas. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekterna av HBsAg på fostrets utveckling har ej fastställts.

Som för alla inaktiverade virala vacciner förväntas inte skador på fostret. Engerix-B ska endast användas under graviditet om absolut nödvändigt och då de förväntade fördelarna överväger de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Effekterna på barn som ammas, vars mödrar vaccinerats med Engerix-B har inte utvärderats i kliniska studier eftersom information om utsöndring i bröstmjölksäknas.

Amning är inte en kontraindikation.

Fertilitet

Engerix-B har inte utvärderats i fertilitetsstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Engerix-B har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen nedan baseras på data från 5 329 patienter i 23 studier.

Nuvarande formulering av Engerix-B innehåller inte tiomersal (en organisk kvicksilverförening). Följande biverkningar har rapporterats efter användning av tidigare formulering med tiomersal och nuvarande tiomersalfria formulering.

I en klinisk studie med den nuvarande tiomersalfria formuleringen var incidensen av smärta, rodnad, svullnad, trötthet, irritabilitet, aptitlöshet och feber jämförbar med den som observerats i kliniska studier som genomförts med tidigare vaccinformulering innehållande tiomersal.

Biverkningstabell

Frekvensen av biverkningar per dos rapporteras enligt följande:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$)
Vanliga: ($\geq 1/100, < 1/10$)
Mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Kliniska prövningar		
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Lymfadenopati
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet

Psykiska störningar	Mycket vanliga	Irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Huvudvärk Dåsighet Yrsel Parestesi
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastrointestinala symtom (som illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor)
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Urtikaria, klåda, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga Sällsynta	Myalgi Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga	Smärta och rodnad vid injektionsstället, trötthet Fever ($\geq 37,5$ °C), sjukdomskänsla, svullnad vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället (såsom induration) Influensaliknande sjukdom
Data efter marknadsintroduktion		
Infektioner och infestationer	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Meningit
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Anafylaxi, allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida reaktioner och ett tillstånd som liknar serumsjuka
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Encefalit, encefalopati, kramper, paralyt, neurit (inklusive Guillain-Barrés syndrom, optikusneurit och multipel skleros), neuropati, hypoestesi
Blodkärl	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Vaskulit, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Apné hos mycket prematura spädbarn (≤ 28 graviditetsveckor) (se avsnitt 4.4).
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Erythema multiforme, angioneurotiskt ödem, lichen planus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från	Artrit, muskelsvaghet

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering har rapporterats efter marknadsintroduktion. De biverkningar som rapporterats vid överdosering liknar dem som rapporterats vid rekommenderad dos av vaccinet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot hepatit B, ATC-kod J07BC01

Verkningsmekanism

Engerix-B inducerar bildandet av specifika humoral antikroppar mot HBsAg (anti-HBs-antikroppar). En anti-HBs-antikropskoncentration ≥ 10 IU/l skyddar mot HBV-infektion.

Farmakodynamisk effekt

Personer med ökad risk för exponering för HBV:

I fältstudier har en skyddande effekt mellan 95 % och 100 % visats hos nyfödda, barn och vuxna tillhörande riskgrupper.

Hos friska nyfödda till HBeAg positiva mödrar i ett högriskområde har ett 95 % skydd (IgG antikropstitrar i serum för anti-HBs ≥ 10 mIU/ml) uppnåtts med vaccinering enligt 0, 1, 2 och 12-månaders schemat eller 0, 1 och 6-månaders schemat, då vaccinationsschemat påbörjades vid födseln utan samtidig administrering av hepatit-B-immunglobulin (HBIG). Samtidig administrering av HBIG och vaccin vid födseln ökade den skyddande effekten till 98 %.

Nyfödda barn till mödrar som är bärare av hepatit B virus (HBsAg positiva, med eller utan HBeAg) utan samtidig administrering av HBIG vid födseln fick en påfyllnadsdos av Engerix-B 20 år efter primärvaccinering med 3-dosschemat eller 4-dosschemat.

Graden av serologiskt skydd före och efter en påfyllnadsdos var följande:

Grad av serologiskt skydd	N	n	%	95 % CI	
				LL	UL
Innan påfyllnadsdos	72	39	54,2	42,0	66,0
Efter påfyllnadsdos	75	74	98,7	92,8	100

N = Antal personer för vilka resultat finns tillgängliga

n = Antal personer med en koncentration lika med eller högre än 10 mIU/ml
 % = Procentandel personer med en koncentration lika med eller högre än 10 mIU/ml
 95 % CI = 95 % konfidensintervall; LL = Lower Limit (lägre gräns), UL = Upper Limit (övre gräns)

Anamnetiska svar har utvärderats med hänsyn tagen till serostatus innan påfyllnadsdosen:

	Anamnetiskt svar				
				95 % CI	
Innan påfyllnadsdos:	N	n	%	LL	UL
Personer med < 10 mIU/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Personer med ≥ 10 mIU/ml	39	39	100	91,0	100
Total respons	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratifiering baserad på senast tillgängliga tidpunkt före påfyllnadsdosen:

- patienter med < 10 mIU/ml = patienter med antikropps-koncentration < 10 mIU/ml före påfyllnadsdosen
- patienter med ≥ 10 mIU/ml = patienter med antikropps-koncentration ≥ 10 mIU/ml före påfyllnadsdosen

Anamnetiskt svar definieras som:

- anti-HBs-antikropps-koncentration ≥ 10 mIU/ml hos personer som var seronegativa före påfyllnadsdosen, eller
- minst en 4-faldig ökning av anti-HBs-antikropps-koncentrationen hos personer som var seropositiva före påfyllnadsdosen.

N = Antal personer för vilka resultat finns tillgängliga både före och efter vaccination.

n = Antal responders

% = Procentandel responders

95 % CI = exakt 95 % konfidensintervall; LL = Lower Limit (lägre gräns), UL = Upper Limit (övre gräns)

Allmän pediatrik population:

- Graden av serologiskt skydd hos personer till och med 15 år:

Tabellen nedan sammanfattar graden av serologiskt skydd (d.v.s. procentandel individer med anti-HBs-antikropps-koncentration ≥ 10 IU/l) som uppnåtts i kliniska studier med olika vaccinationsscheman (se avsnitt Dosering).

Population	Vaccinationsschema	Grad av serologiskt skydd
Friska personer till och med 15 år	0, 1, 6 månader	vid månad 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2–12 månader	vid månad 1: 15 % vid månad 3: 89 % vid månad 13: 95,8 %

Tabellen baseras på data som tagits fram med vaccin som innehåller tiomersal. I två ytterligare kliniska studier som gjorts med den nuvarande tiomersalfria formuleringen på friska barn och vuxna uppnåddes en liknande grad av serologiskt skydd som med tidigare vaccin-formulering innehållande tiomersal.

- Immunsvarets varaktighet hos personer från 11 till och med 15 år:

Det långsiktiga immunsvar bedömdes i en klinisk prövning på personer i åldern 11 till och med 15 år vid tiden för primärvaccinering. Graden av serologiskt skydd (d v s procentandel personer med anti-HBs-antikropps-koncentration ≥ 10 mIU/ml) som uppnåtts i en jämförande studie för de två olika doserna och schemana utvärderades upp till 66 månader efter den första dosen vid

primärvaccinering och visas i tabellen nedan (ATP-kohort avseende effekt):

Antal månader efter första vaccindosen							
Vaccinationsschema	2	6	7	30	42	54	66
Grad av serologiskt skydd							
Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml (0, 1, 6 månader)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix-B 20 mikrogram/1 ml (0, 6 månader)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

* Vid månad 7 utvecklade 97,3 % respektive 88,8 % av personerna i åldrarna 11 till 15 år som vaccinerats med Engerix-B 10 mikrogram/0,5 ml injektionsvätska (0, 1, 6-månadersschema) respektive Engerix-B 20 mikrogram/1 ml injektionsvätska (0, 6-månadersschema) anti-HBs-antikroppskoncentrationer ≥ 100 mIU/ml. Geometriska medelkoncentrationerna (GMC) var 7 238 mIU/ml respektive 2 739 mIU/ml.

Samtliga personer i båda vaccingrupperna (N=74) gavs en påfyllnadsdos 72 till 78 månader efter primärimmunisering. En månad senare sågs, hos samtliga personer, ett anamnestiskt immunsvår med en 108- och 95-faldig ökning av antikropps nivåerna efter påfyllnadsdosen för 2-dos- respektive 3-dos-schemat för primärimmunisering och således uppnåddes seroprotektion. Dessa data tyder på att ett immunologiskt minne inducerats hos samtliga personer som erhållit primärimmunisering, även hos dem som inte uppnådde seroprotektion vid månad 66.

- Immunsvarets varaktighet och påfyllnadsdos hos personer i åldern 15 till 16 år, 14 år efter primärvaccineringen:

Graden av serologiskt skydd före och efter en påfyllnadsdos har utvärderats för personer i åldern 15 till 16 år som vaccinerats med 3 doser Engerix-B under de två första levnadsåren:

Grad av serologiskt skydd	N	n	%	95 % CI	
				LL	UL
Innan påfyllnadsdos	292	191	65,4	59,6	70,9
Efter påfyllnadsdos	292	286	97,9	95,6	99,2

N = antal personer för vilka resultat finns tillgängliga

n = antal personer med en koncentration lika med eller högre än 10 mIE/ml

% = procentandel personer med en koncentration lika med eller högre än 10 mIE/ml

95 % CI = 95 % konfidensintervall; LL = Lower Limit (lägre gräns), UL = Upper Limit (övre gräns)

Efter påfyllnadsdosen = en månad efter påfyllnadsdosen

Anamnestiskt immunsvår har utvärderats med hänsyn tagen till serostat innan påfyllnadsdos för personer i åldern 15 till 16 år som vaccinerats med 3 doser Engerix-B under de två första levnadsåren:

	Anamnestiskt svar				
				95 % CI	
Innan påfyllnadsdos status	N	n	%	LL	UL
Personer < 10 mIE/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Personer ≥ 10 mIE/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Totalt	291	282	96,9	94,2	98,6

Stratifiering baserad på senast tillgängliga tidpunkt före boosterdos:

- patienter < 10 mIE/ml = patienter med antikropps koncentration < 10 mIE/ml före påfyllnadsdosen
- patienter ≥ 10 mIE/ml = patienter med antikropps koncentration ≥ 10 mIE/ml före påfyllnadsdosen

Anamnestiskt immunsvår definieras som:

- anti-HBs-antikropps-koncentration ≥ 10 mIE/ml hos personer som var seronegativa före påfyllnadsdosen, eller
- minst en 4-faldig ökning av anti-HBs-antikropps-koncentrationen hos personer som var seropositiva före påfyllnadsdosen.

N = antal personer för vilka resultat finns tillgängliga både före (pre-) och efter (post-) vaccination.

n = antal responders

% = procentandel responders

95 % CI = exakt 95 % konfidensintervall; LL = lower limit (lägre gräns), UL = upper limit (övre gräns)

Studiens primära effektmått, definierat som procentandelen personer med anti-HBs-antikropps-koncentrationer ≥ 100 mIE/mL en månad efter påfyllnadsdosen beräknades till 90,8 % (95 % CI: 86,8; 93,8). GMC för anti-HBs-antikroppar ökade 156-faldigt (från 26,5 till 4134,9 mIE/ml) som svar på påfyllnadsdosen.

Liknande data avseende graden av serologiskt skydd och anamnestiskt svar erhöles hos personer (N=279) i ålder 12 till 13 år.

Minskad incidens av hepatocellulär cancer hos barn:

Ett klart samband har påvisats mellan hepatit B-infektion och förekomsten av hepatocellulär cancer. Förebyggande av hepatit B genom vaccination resulterar i en minskning av incidensen av hepatocellulär cancer, vilket har observerats i Taiwan hos barn i åldrarna 6–14 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska säkerhetsdata uppfyller kraven från WHO.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumdivätefosfat

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen.

Får ej frysas.

Stabilitetsstudier visar att Engerix-B är stabilt i 3 dagar vid en temperatur på högst 37 °C eller i 7 dagar vid högst 25 °C. Denna information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal ifall vaccinet tillfälligt förvaras utanför kylskåp.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I glas) med en kolvring (butylgummi) och ett gummiskyddslock. Förpackningar om 1 eller 10 med eller utan nålar.

0,5 ml suspension i ett injektionsflaska (typ I glas) med ett gummiskyddslock (butylgummi). Förpackningar om 1, 10, 25 eller 100.

Skyddslocket och gummikolvringen på den förfyllda sprutan och skyddslocket på injektionsflaskan är av syntetiskt gummi.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

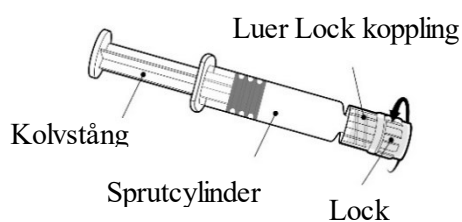
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid förvaring kan en vit bottensats och en klar färglös supernatant observeras. Efter omskakning är vaccinet en nästan genomskinlig vit suspension.

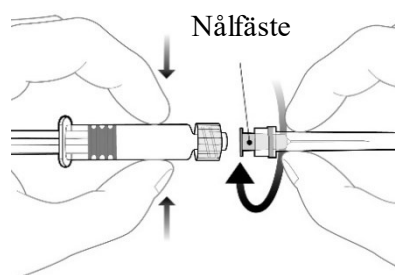
Vaccinet ska inspekteras visuellt för främmande partiklar och/eller onormalt utseende före administrering. I händelse av att antingen observeras ska vaccinet inte administreras.

Vaccinet ska användas omedelbart efter öppnande.

Instruktioner för den förfyllda sprutan



Håll alltid i sprutcyllern, inte i kolvstången.
Skruva av locket på sprutan genom att vrida den motsols.



Fäst nålen på sprutan genom att ansluta den till Luer Lock kopplingen och rotera ett kvarts varv medsols tills du känner att den låser sig.

Dra inte ut kolvstången ur sprutcyllern, om detta sker ska vaccinet inte administreras.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, Belgien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10122

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.08.2004/14.11.2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.5.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats <http://www.fimea.fi>.