

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 10 mikrog/0,5 ml  
Injektioneste, suspensio  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
10 mikrog  
0,5 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseksi 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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

## 4.6 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 kontraindikaatio.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

ENGERIX B -rokotteen siedettävyys on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

#### Yleiset

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

#### Harvinaiset

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

#### Erittäin harvinaiset

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: nivel tulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

## 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeeniä alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeeniä koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polyptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

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**

Hydrattu aluminiumoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

0,5 ml suspensiota injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyyliä). Pakkaukset 1, 10, 25, 50, 100.

Kertakäyttöruisku(ja) voidaan toimittaa.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 10 mikrog/0,5 ml  
Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
10 mikrog  
0,5 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 tulee harkita HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

ENGERIX B -rokotetta voidaan käyttää sellaisen primaari-immunisaation loppuunsaattamiseen, joka on aloitettu plasmaperäisellä tai jollakin toisella geenitekniikalla tuotetulla hepatiitti B -rokotteella, tai tehosteannoksena henkilöille, joilla primaari-immunisaatio on toteutettu aikaisemmin plasmaperäisellä tai jollakin toisella geenitekniikalla tuotetulla hepatiitti B -rokotteella.

#### **4.6 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 kontraindikaatio.

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

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

ENGERIX B -rokotteen siedettävyyden on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

##### **Yleiset**

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

##### **Harvinaiset**

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

##### **Erittäin harvinaiset**

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: niveltulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

#### 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeenia alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeenia koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polypeptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännestä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

#### 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**

Hydrattu alumiinimoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Pakkaukset 1, 10, 25, 50.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 20 mikrog/1 ml  
Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (1 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
20 mikrog  
1 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden



kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 tulee harkita HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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

#### **4.6 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 kontraindikaatio.

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

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

ENGERIX B -rokotteen siedettävyyden on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteiden laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

##### **Yleiset**

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

##### **Harvinaiset**

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

##### **Erittäin harvinaiset**

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: niveltulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

#### 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeeniä alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeeniä koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polypeptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännestä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

#### 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**

Hydrattu alumiinimoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

1 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia). Pakkaukset 1, 10, 25.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 20 mikrog/1 ml  
Injektioneste, suspensio  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (1 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
20 mikrog  
1 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseksi 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeneien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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

## 4.6 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 kontraindikaatio.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

ENGERIX B -rokotteen siedettävyys on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

#### Yleiset

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

#### Harvinaiset

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

#### Erittäin harvinaiset

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: nivel tulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

## 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeenia alumiiniumhydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeenia koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polyptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannelta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannelta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

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**

Hydrattu aluminiumoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Ei saa jäätää, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

1 ml suspensiota injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyyliä). Pakkaukset 1, 3, 10, 25, 100. Kertakäyttöruisku(ja) voidaan toimittaa.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

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

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 20 mikrog/1 ml  
Injektioneste, suspensio, moniannos  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 annosta (10 x 1 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
20 mikrog  
1 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseksi 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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



## 4.6 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 kontraindikaatio.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

ENGERIX B -rokotteen siedettävyys on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

#### Yleiset

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

#### Harvinaiset

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

#### Erittäin harvinaiset

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: nivel tulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

## 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeeniä alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeeniä koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polyptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

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**

Hydrattu aluminiumoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Aloitettu injektio pullo on käytettävä samana päivänä. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

10 ml suspensiota injektio pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyyliä). Pakkaukset 1, 50.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

Moniannosinjektio pulloa käytettäessä on jokainen annos otettava steriilillä neulalla ja ruiskulla. Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, rokoteannos on vedettävä ruiskuun ehdottoman aseptisesti ja on noudatettava varotoimia sisällön kontaminaation estämiseksi.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 10 mikrog/0,5 ml  
Injektioneste, suspensio, moniannos  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 annosta (5 x 0,5 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
10 mikrog  
0,5 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseksi 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektoita eikä muiden patogeenien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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

## 4.6 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 kontraindikaatio.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

ENGERIX B -rokotteen siedettävyys on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

#### Yleiset

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

#### Harvinaiset

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

#### Erittäin harvinaiset

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: nivel tulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).



## 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeeniä alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeeniä koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polyptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmännesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännestä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmännesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännestä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

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**

Hydrattu aluminiumoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Aloitettu injektio pullo on käytettävä samana päivänä. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

2,5 ml suspensiota injektio pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyyliä). Pakkaukset 1, 50.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

Moniannosinjektio pulloa käytettäessä on jokainen annos otettava steriilillä neulalla ja ruiskulla. Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, rokoteannos on vedettävä ruiskuun ehdottoman aseptisesti ja on noudatettava varotoimia sisällön kontaminaation estämiseksi.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ENGERIX B 10 mikrog/0,5 ml  
Injektioneste, suspensio, moniannos  
Rekombinantti hepatiitti B -rokote, adsorboitu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 annosta (10 x 0,5 ml):

Rekombinantti hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (S-proteiini)\* adsorboitu  
10 mikrog  
0,5 ml:ssa

\* tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*)

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ENGERIX B on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen (HBV) alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikenikäisillä 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

20 mikrog rokoteannos: 20 mikrog annos on tarkoitettu aikuisille ja yli 15-vuotiaille lapsille.

10 mikrog rokoteannos: 10 mikrog annos (0,5 ml suspensiota) on tarkoitettu enintään 15-vuotiaille lapsille, myös vastasyntyneille. 10-15-vuotiaille lapsille voidaan antaa aikuisten annos, 20 mikrog, mikäli epäillään, että hoitomyöntyvyys on huono, sillä kaksi 20 mikrog annosta nostaa vasta-ainepitoisuuden suojaavalle tasolle ( $\geq 10$  IU/l) suuremmalla osalla rokotetuista.

#### Primaari-immunisaatio

Paras mahdollinen suojavaikutus saavutetaan kolmen lihakseen annetun injektion sarjalla.

Primaari-immunisaatiossa voidaan noudattaa kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa:

Nopea rokotusohjelma, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla, antaa suojan nopeammin, ja hoitomyöntyvyyden arvellaan olevan parempi. Neljäs annos annetaan 12 kuukauden

kuluttua. Pikkulapsilla tämä rokotusohjelma mahdollistaa hepatiitti B -rokotuksen antamisen yhdessä muiden lapsuusiän rokotusten kanssa.

Rokotusohjelmissa, joissa toisen ja kolmannen annoksen välillä on pitempi aika, eli rokotukset annetaan esimerkiksi 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, suoja saattaa kehittyä hitaammin mutta anti-HBs-vasta-ainetitterit ovat suuremmat. Tämä ohjelma on tarkoitettu koululaisille 15 ikävuoteen asti.

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

Poikkeusolosuhteissa aikuisilla silloin kun suoja on saatava aikaan nopeammin, esim. silloin kun matkustetaan endeemisille alueille ja rokotussarja hepatiitti B:tä vastaan alkaa kuukautta ennen lähtöä, voidaan antaa kolmen lihakseen annettavan injektion sarja päivinä 0, 7 ja 21. Tätä ohjelmaa käytettäessä suositellaan neljättä annosta 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta (serokonversioprosentit ks. kohta 5.1. Farmakodynamiikka).

### Tehosteannos.

Ei ole täysin selvitetty, ovatko uudet tehosteannokset tarpeen terveillä henkilöillä, jotka ovat saaneet täyden primaarirokotussarjan. Eräissä virallisissa rokotusohjelmissa suositellaan kuitenkin tehosteannosta, ja tätä suositusta tulisi noudattaa.

Joissakin potilasryhmissä ja erityisesti HBV-altistuksen saaneilla potilailla (esim. hemodialyysi- tai immuunivajauspotilaat) on harkittava varotoimenä suojaavan vasta-ainetason  $\geq 10$  IU/l varmistamista.

### Hepatiitti B -rokotteiden vaihdettavuus

Ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset.

Erityiset annostussuositukset (ks. Annostus)

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

Näiden vastasyntyneiden immunisaatio ENGERIX B -rokotteella (10 mikrog) on aloitettava heti syntymän jälkeen. Kahta vaihtoehtoista rokotusohjelmaa voidaan soveltaa. Rokoteannokset voidaan antaa 0, 1, 2 ja 12 tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua. Ensimmäinen menettelytapa 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.

- Annostussuositukset HBV-altistuksessa tai altistusta epäiltäessä:

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. Immunisaatiossa tulisi noudattaa nopeaa rokotusohjelmaa.

- Annostussuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla:

Kroonisilla hemodialyysipotilailla primaari-immunisaatioon kuuluu neljä 40 mikrog:n rokoteannosta. Ensimmäinen annos annetaan valittuna ajankohtana ja seuraavat 1, 2 ja 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Rokotusohjelmaa tulee muuttaa siten, että anti-HBs-vasta-ainetitteri pysyy varmasti hyväksytyyn suojaavan tason eli arvon 10 IU/l yläpuolella.

### **Antotapa**

ENGERIX B annetaan sekä lapsille että aikuisille injektiona lihakseen hartialihaksen alueelle ja vastasyntyneille, imeväisikäisille ja pikkulapsille reiteen anterolateraaliseksi 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 jollekin rokotteen aineosalle tai joilla on todettu yliherkkyyteen viittaavia merkkejä edellisen ENGERIX B -annoksen jälkeen.

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

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

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 ehkäise muiden taudinaiheuttajien, kuten hepatiitti A:n, hepatiitti C:n eikä hepatiitti E:n aiheuttamia infektiota eikä muiden patogeneien aiheuttamia maksainfektioita.

Hepatiitti B -rokotteen aikaansaama immuunivaste riippuu useista tekijöistä, joita ovat ikä, miessukupuoli, lihavuus, tupakointi ja antotapa. Ylimääräisten hepatiitti B -rokoteannosten antamista voidaan harkita henkilöillä, joilla rokotusvaste saattaa olla heikentynyt (esim. yli 40 vuoden ikä).

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

ENGERIX B -rokotetta ei saa missään tapauksessa antaa laskimoon.

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 HB-rokotusta tapauskohtaisesti. HIV-tartunnan saaneilla potilailla samoin kuin hemodialyysipotilailla ja henkilöillä, joilla on immuunivajaus, primaari-immunisaatiolla ei ehkä saavuteta riittävää anti-HBs-vasta-ainetitteriä, joten tällaisille potilaille voi olla tarpeen antaa lisäannos rokotetta. (ks. Annossuositukset kroonisilla hemodialyysipotilailla).

Injisoitavia rokotteita annettaessa saatavilla on aina oltava tarvittava välineistö mahdollisten rokotteen aiheuttamien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

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

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

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa samanaikaisesti Calmette-, DTP-, DT- ja/tai poliorokotuksen kanssa, mikäli se sopii maan lääkintäviranomaisten suositamaan rokotusohjelmaan.

ENGERIX B -rokotus voidaan antaa myös yhdessä tuhkarokko-sikotauti-vihurirokko-, Haemophilus influenzae b- ja hepatiitti A -rokotusten kanssa.

Injektioina annettavat eri rokotetyypit tulee aina antaa eri injektiokohtaan.

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

## 4.6 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 kontraindikaatio.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokote ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

ENGERIX B -rokotteen siedettävyys on yleensä hyvä.

Seuraavia haittatapahtumia on raportoitu rokotteen laajan käytön jälkeen. Kuten muidenkin hepatiitti B -rokotteiden osalta, oireiden syy-yhteyttä rokotteeseen ei monissa tapauksissa ole vahvistettu.

#### Yleiset

Injektiokohta: ohimenevä aristus, punoitus, kovettumat

#### Harvinaiset

Koko elimistö: väsymys, kuume, huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet

Keskus- ja ääreishermosto: huimaus, päänsärky, parestesia

Ruoansulatuskanava: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappitiet: maksan toimintakokeiden muutokset

Lihakset ja luusto: nivel- ja lihassärky

Iho ja apuelimet: ihottuma, kutina, urtikaria

#### Erittäin harvinaiset

Koko elimistö: anafylaksi, seerumitauti

Kardiovaskulaarijärjestelmä: synkopee, hypotonia

Keskushermosto ja ääreishermosto: paralyysi, neuropatia, neuriitti (myös Guillain-Barrén oireyhtymä, optikusneuriitti ja MS-tauti), enkefaliitti, enkefalopatia, meningiitti

Veri: trombosytopenia

Lihakset ja luusto: nivel tulehdus

Hengityselimistö: bronkospasmin kaltaiset oireet

Iho ja apuelimet: angioedeema, erythema multiforme

Ekstrakardiaaliset verisuonet: vaskuliitti

Valkosolut ja retikuloendoteliaalijärjestelmä: lymfadenopatia

Tehosteannos on yhtä hyvin siedetty kuin primaarirokotus.

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena tiomersaalia (orgaaninen elohopeayhdiste), ja siksi on mahdollista, että herkistymisreaktioita voi esiintyä (ks. kohta 4.3).

## 4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Engerix B, hepatiitti B -rokote, on steriili suspensio, joka sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua puhdistettua hepatiitti B -viruksen tärkeintä pinta-antigeeniä alumiinihydroksidiin adsorboituna.

Antigeeni tuotetaan geenitekniikalla viljelemällä hiivasoluja (*Saccharomyces cerevisiae*), joissa on hepatiitti B -viruksen (HBV) tärkeintä pinta-antigeeniä koodittava geeni. Tämä hiivasoluissa ilmentyvä hepatiitti B -viruksen pinta-antigeeni (HBsAg) puhdistetaan monivaiheisella fysikaalis-kemiallisella menetelmällä.

Ilman kemiallista käsittelyä HBsAg muodostaa spontaanisti halkaisijaltaan keskimäärin 20 nm:n suuruisia pallomaisia hiukkasia, joissa on glykosyloitumattomia HBsAg-polyptidejä ja pääasiassa fosfolipideistä koostuva lipidimatriksi. Laajat kokeet ovat osoittaneet, että näillä hiukkasilla on luonnollisen HbsAg:n tyypilliset ominaisuudet.

Rokote on erittäin puhdasta ja täyttää WHO:n rekombinanteille hepatiitti B -rokotteille asettamat vaatimukset. Sen valmistuksessa ei käytetä ihmisperäisiä aineita.

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

#### Suojavaikutus

##### - Riskiryhmät:

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

95 %:n suojavaikutus todettiin HBsAg-positiivisten äitien vastasyntyneillä, joille annettiin rokoteannokset 0, 1 ja 2 kuukauden tai 0, 1 ja 6 kuukauden kuluttua, mutta ei HBIg-annosta syntymähetkellä. Kun HBIg-annos annettiin samanaikaisesti rokotteen kanssa syntymähetkellä, suojavaikutus nousi 98 %:iin.

##### - Terveet henkilöt:

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 6 kuukauden kohdalla,  $\geq$  96 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso 7 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa rokotukset annetaan 0, 1 ja 2 kuukauden kohdalla ja tehoste 12 kuukauden kohdalla, 15 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta ja 89 %:lla rokotetuista kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 95,8 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.

Poikkeusolosuhteissa silloin kun noudatetaan rokotusohjelmaa, jossa primaarirokotukset annetaan 0, 7 ja 21 päivänä sekä tehoste 12 kuukauden kohdalla, 65,2 %:lla rokotetuista on suojan antava vasta-ainetaso yhden ja 76 %:lla viiden viikon kuluttua kolmannesta annoksesta. Kuukauden kuluttua neljännessä annoksesta 98,6 %:lla rokotetuista oli suojan antava vasta-ainetaso.



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**

Hydrattu aluminiumoksidi, tiomersaali, polysorbaatti 20, natriumkloridi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ENGERIX B -rokotetta ei saa sekoittaa muihin rokotteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Rokote on säilytettävä +2-+8 °C:ssa. Aloitettu injektio-pullo on käytettävä samana päivänä. Ei saa jäätyä, jäänyt rokote on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

5 ml suspensiota injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (butyyliä). Pakkaukset 1, 50.

### **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

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

Ennen käyttöä on tarkastettava silmämääräisesti, ettei rokotteessa näy vieraita hiukkasia eikä värjäytymistä. Jos ulkonäkö poikkeaa tästä, rokote on hylättävä.

Moniannosinjektio-pulloa käytettäessä on jokainen annos otettava steriilillä neulalla ja ruiskulla. Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, rokoteannos on vedettävä ruiskuun ehdottoman aseptisesti ja on noudatettava varotoimia sisällön kontaminaation estämiseksi.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

## **8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ**

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**