

## A FELÍRÁSI INFORMÁCIÓ LEGFONTOSABB ELEMEI

Ezek a kiemelt információk nem tartalmazzák az ENGERIX-B biztonságos és hatékony használatához szükséges összes információt. Lásd az ENGERIX-B teljes alkalmazási előírását.

**ENGERIX-B [hepatitis B vakcina (rekombináns)] injekciós szuszpenzió, intramuszkuláris alkalmazásra**  
Első amerikai jóváhagyás: 1989

## ----- LEGUTÓBBI FŐBB VÁLTOZÁSOK -----

Figyelmeztetések és óvintézkedések, Latex (5.1) - Eltávolítva XX/XXXX

----- **JAVALLATOK** ----- **ÉS HASZNÁLAT**-----  
Az ENGERIX-B a hepatitis B vírus valamennyi ismert altípusa által okozott fertőzés elleni immunizálásra javallt vakcina. (1)

----- **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS** -----  
**Intramuszkuláris beadásra. (2, 2.2)**

- Születéstől 19 éves korig: 3 adagból álló sorozat (egyenként 0,5 ml) 0, 1, 6 hónapos ütemezésben. (2.3)
- 20 éves és idősebb személyek: 3 adagból álló sorozat (egyenként 1 ml) 0, 1, 6 hónapos ütemezésben. (2.3)
- Felnőttek hemodialízisben: Egyszeri 2 ml-es adagként vagy két 1 ml-es adagként 4 adag (egyenként 2 ml) sorozatban, 0-, 1, 2, 2, 6 hónapos ütemezésben. (2.3)

----- **ADAGOLÁSI FORMÁK ÉS ERŐSSÉGEK**-----

Az ENGERIX-B steril szuszpenzió a következő kiserelésekben kapható:

- 0,5 ml-es (10 mcg) előretöltött fecskendők (3)
- 1 ml-es (20 mcg) egyadagos injekciós üvegek és előretöltött fecskendők (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----

Súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia) bármely hepatitis B-tartalmú vakcina korábbi adagját követően, vagy az ENGERIX-B bármely összetevőjére, beleértve az élesztőt is. (4)

----- **FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK** -----

- Az injekciós vakcinák, köztük az ENGERIX-B beadásával összefüggésben szinkópa (ájulás) fordulhat elő. Eljárásokat kell alkalmazni az esés okozta sérülések elkerülésére és az agyi perfúzió helyreállítására a szinkópát követően. (5.1)
- Ideiglenesen el kell halasztani az olyan csecsemők oltását, akiknek a születési súlya kisebb, mint 2000 g, akik hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) negatív anyától születtek. (5.2)
- Néhány koraszülött csecsemőnél megfigyelték az intramuszkuláris oltást követő apnoét. Az intramuszkuláris vakcina, beleértve az ENGERIX-B-t is, koraszülött csecsemőknek történő beadásának időpontjára vonatkozó döntéseknek a csecsemő egészségi állapotának, valamint a vakcinázás lehetséges előnyeinek és lehetséges kockázatainak figyelembevételén kell alapulniuk. (5.3)

----- **MELLÉKHATÁSOK** -----

A leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (22%) és a fáradtság (14%) voltak. (6.1)

**A VÁRT MELLÉKHATÁSOK bejelentéséhez forduljon a GlaxoSmithKline-hoz az 1-888-825-5249-es telefonszámon vagy a VAERS-hez az 1-800-822-7967-es telefonszámon vagy a [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov) e-mail címen.**

----- **DRUG INTERACTIONS**-----

Ne keverje az ENGERIX-B-t más vakcinával vagy készítménnyel ugyanabban a fecskendőben vagy injekciós üvegben. (7.1)

----- **HASZNÁLAT BIZONYOS POPULÁCIÓKBAN** -----

A 60 évnél idősebeknél az antitestválasz alacsonyabb, mint a fiatalabb felnőtteknél. (8.5)

**Lásd a 17. pontot a BETEGTÁMOGATÁSI TÁJÉKOZTATÓ TÁJÉKOZTATÓ TÁJÉKOZTATÓT.**

**Felülvizsgálták: XX/XXXX**

## TELJES KÖRŰ FELÍRÁSI INFORMÁCIÓ: TARTALOM\*

### 1 JAVALLATOK ÉS HASZNÁLAT

### 2 ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

- 2.1 Felkészülés az adminisztrációra
- 2.2 Adminisztráció
- 2.3 Ajánlott adag és ütemezés
- 2.4 Alternatív adagolási ütemterv
- 2.5 Ismétlődő oltások
- 2.6 Ismert vagy feltételezett hepatitis B vírusnak való kitettség

### 3 ADAGOLÁSI FORMÁK ÉS ERŐSSÉGEK

### 4 ELLENJAVALLATOK

### 5 FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

- 5.1 Szinkópa
- 5.2 Születéskor 2000 grammnál kisebb súlyú csecsemők
- 5.3 Apnoe koraszülötteknél
- 5.4 Az allergiás oltási reakciók megelőzése és kezelése
- 5.5 Közepes vagy súlyos akut betegség
- 5.6 Megváltozott immunkompetencia
- 5.7 Sclerosis multiplex
- 5.8 A vakcina hatékonyságának korlátai

### 6 MELLÉKHATÁSOK

- 6.1 Klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tapasztalat
- 6.2 Posztmarketing tapasztalat

### 7 GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

7.1 Oltásokkal és immunglobulinnal való egyidejű alkalmazása

7.2 Interferencia a laboratóriumi vizsgálatokkal

### 8 FELHASZNÁLÁS BIZONYOS POPULÁCIÓKBAN

- 8.1 Terhesség
- 8.2 Laktáció
- 8.4 Gyermekegyógyászati felhasználás
- 8.5 Idősek használata

### 11 LEÍRÁS

### 12 KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

12.1 A hatásmechanizmus

### 13 NEM KLINIKAI TOXIKOLÓGIA

13.1 Karcinogenezis, mutagenézis, a termékenység károsodása

### 14 KLINIKAI VIZSGÁLATOK

- 14.1 Hatékonyság újszülötteknél
- 14.2 Hatékonyság és immunogenitás specifikus populációkban
- 14.3 Immunogenitás újszülötteknél
- 14.4 Immunogenitás gyermekeknél és felnőtteknél
- 14.5 Cserélhetőség más hepatitis B elleni vakcinákkal

### 15 HIVATKOZÁSOK

### 16 SZÁLLÍTÁS MÓDJA/TÁROLÁS ÉS KEZELÉS

### 17 PÁCIENS-TANÁCSADÁSI INFORMÁCIÓ

\*A teljes alkalmazási előírásból kihagyott szakaszok vagy alszakaszok nem szerepelnek a felsorolásban.

---

## TELJES KÖRŰ FELÍRÁSI INFORMÁCIÓ

### 1 JAVALLATOK ÉS HASZNÁLAT

Az ENGERIX-B a hepatitis B vírus valamennyi ismert altípusa által okozott fertőzés elleni immunizálásra javallott.

### 2 ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS

Intramuszkuláris beadásra. Lásd a 2.2. szakaszt a szubkután beadásra vonatkozóan a vérzésveszélynek kitett személyeknél.

#### 2.1 Felkészülés az adminisztrációra

Használat előtt jól rázza fel. Alapos keverés mellett az ENGERIX-B homogén, zavaros fehér szuszpenzió. Ne adjuk be, ha másképp tűnik. A parenterális gyógyszerkészítményeket a beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni részecskék és elszíneződések szempontjából, amennyiben az oldat és a tartály lehetővé teszi. Ha ezen állapotok bármelyike fennáll, a vakcinát nem szabad beadni.

Az előretöltött fecskendőkhöz csatlakoztasson steril tűt, és adja be intramuszkulárisan.

Az injekciós üvegek esetében steril tűt és steril fecskendőt használjon a vakcina adagjának kivonásához és intramuszkulárisan adja be. Az injekciós üvegből történő oltóanyag-felvétel és a recipiensbe történő beadás között nem szükséges tűt cserélni, kivéve, ha a tű sérült vagy szennyezett. Minden egyes személyhez külön steril tűt és fecskendőt használjon.

#### 2.2 Adminisztráció

Az ENGERIX-B-t intramuszkuláris injekció formájában kell beadni. Az előnyben részesített beadási hely 1 évesnél fiatalabb csecsemőknél a comb anterolaterális oldala, idősebb gyermekeknél (akiknek a deltoidja elég nagy az intramuszkuláris injekcióhoz) és felnőtteknél pedig a deltoid izom.

Az ENGERIX-B nem adható be a farizom területére; az ilyen injekciók nem optimális választ eredményezhetnek.

Az ENGERIX-B szubkután adható vérzésveszélyes személyeknek (pl. vérzékenyeknek). A szubkután beadott hepatitis B vakcinák azonban köztudottan alacsonyabb antitestválaszt eredményeznek. Ezenkívül, amikor más alumínium-adszorbeált vakcinákat adtak be szubkután, a helyi reakciók, beleértve a bőr alatti csomókat is, megnövekedett előfordulását figyelték meg. Ezért a szubkután beadást csak olyan személyeknél szabad alkalmazni, akiknél fennáll a vérzés veszélye az intramuszkuláris injekció beadása esetén.

Ne adja be ezt a terméket intravénásan vagy intradermálisan.

#### 2.3 Ajánlott adag és ütemezés

Születéstől 19 éves korig

A csecsemők (hepatitis B felszíni antigén [HBsAg] negatív vagy HBsAg-pozitív anyától született), gyermekek (születéstől 10 éves korig) és serdülők (11-19 éves korig) elsődleges immunizálása 3 adagból (egyenként 0,5 ml) álló sorozatból áll, amelyet 0, 1 és 6 hónapos ütemezésben adnak be.

#### 20 éves és idősebb személyek

A 20 éves és idősebb személyek elsődleges immunizálása 3 adagból (egyenként 1 ml) álló sorozatból áll, amelyet 0, 1 és 6 hónapos ütemezésben adnak be.

#### Hemodialízisre szoruló felnőttek

Az elsődleges immunizálás 4 adagból álló sorozatból áll (egyenként 2 ml), amelyet egyetlen 2 ml-es adagként vagy két 1 ml-es adagként adnak 0-, 1, 1, 2 és 6 hónapos ütemezésben. A hemodializált betegeknél az antitestválasz alacsonyabb, mint az egészséges személyeknél, és a védelem csak addig tarthat fenn, amíg az antitestszint 10 mIU/mL felett marad. Ezért az emlékeztető adagok szükségességét éves antitestvizsgálattal kell felmérni. A 2 ml-es emlékeztető adagot (egyetlen 2 ml-es adagként vagy két 1 ml-es adagként) akkor kell beadni, amikor az antitestszint 10 mIU/mL alá csökken.<sup>1</sup> [Lásd: *Klinikai vizsgálatok (14.2.)*].

### **1. táblázat. Ajánlott adagolási és beadási ütemezés**

<b>Csoport</b>	<b>Dózis<sup>a</sup></b>	<b>Menetrendek</b>
Született csecsemők:		
HBsAg-negatív anyák	0,5 ml	0, 1, 6 hónap
HBsAg-pozitív anyák <sup>b</sup>	0,5 ml	0, 1, 6 hónap
Gyermekek:		
Születéstől 10 éves korig	0,5 ml	0, 1, 6 hónap
Serdülők:		
11-19 éves korig	0,5 ml	0, 1, 6 hónap
Felnőttek:		
20 éves vagy idősebb	1 ml	0, 1, 6 hónap
Felnőttek hemodialízisben	2 ml <sup>c</sup>	0, 1, 2, 6 hónap

HBsAg = hepatitis B felszíni antigén.

<sup>a</sup> 0,5 ml (10 mcg); 1 ml (20 mcg).

<sup>b</sup> A HBsAg-pozitív anyától született csecsemőknek a születést követő 12 órán belül vakcinát és hepatitis B immunglobulint (HBIG) kell kapniuk [lásd *Adagolás és alkalmazás (2.6)*].

<sup>c</sup> Egyszeri 2 ml-es adagban vagy két 1 ml-es adagban.

### **2.4 Alternatív adagolási ütemterv**

Vannak alternatív adagolási és beadási sémák, amelyek bizonyos populációk esetében alkalmazhatók (pl. hepatitis B-fertőzött anyától született újszülöttek, olyan személyek, akik a közelmúltban vagy nemrégiben a vírusnak kitéttek vagy kitéhették magukat, valamint a magas kockázatú területekre utazók) (2. táblázat). Ezen alternatív beosztások némelyikénél 12 hónapos korban egy további dózis ajánlott a védőtiter tartós fenntartása érdekében.

## 2. táblázat. Alternatív adagolási és beadási ütemezés

Csoport	Dózis <sup>a</sup>	Menetrendek
Született csecsemők: HBsAg-pozitív anyák <sup>b</sup>	0,5 ml	0, 1, 2, 12 hónap
Gyermekek: Születéstől 10 éves korig	0,5 ml	0, 1, 2, 12 hónap
5 és 10 év közötti korosztály	0,5 ml	0, 12, 24 hónap <sup>c</sup>
Serdülők: 11-16 éves korig	0,5 ml	0, 12, 24 hónap <sup>c</sup>
11-19 éves korig	1 ml	0, 1, 6 hónap
11-19 éves korig	1 ml	0, 1, 2, 12 hónap
Felnőttek: 20 éves vagy idősebb	1 ml	0, 1, 2, 12 hónap

HBsAg = hepatitis B felszíni antigén.

<sup>a</sup> 0,5 ml (10 mcg); 1 ml (20 mcg).

<sup>b</sup> A HBsAg-pozitív anyától született csecsemőknek a születést követő 12 órán belül vakcinát és hepatitis B immunglobulint (HBIG) kell kapniuk [lásd *Adagolás és alkalmazás (2.6)*].

<sup>c</sup> Gyermekek és serdülők esetében, akiknél az expozíció kockázata alapján hosszabb adagolási ütemterv elfogadható.

### 2.5 Ismétlő oltások

Amikor az emlékeztető adag beadása indokolt, az ENGERIX-B adagja 10 éves és fiatalabb gyermekek esetében 0,5 ml, 11 éves és idősebb személyek esetében 1 ml. Tanulmányok kimutatták az antitesttiterrek jelentős növekedését az emlékeztető oltást követően a következő oltással

ENGERIX-B. A hemodialízisben részesülő felnőttek emlékeztető oltására vonatkozó információkat lásd a 2.3. pontban.

### 2.6 Ismert vagy feltételezett hepatitis B vírusnak való kitettség

A hepatitis B vírusnak ismert vagy feltételezett expozícióval rendelkező személyeknek (pl. fertőzött anyától született újszülötteknek, a vírusnak percután vagy permukózus expozíciót elszenvedett személyeknek) az ENGERIX-B mellett hepatitis B immunglobulint (HBIG) is kell adni, az Immunizációs Gyakorlati Tanácsadó Bizottság ajánlásainak és a HBIG betegtájékoztatójának megfelelően. Az ENGERIX-B bármelyik adagolási ütemterv szerint adható (0, 1 és 6 hónapig vagy 0, 1, 2 és 12 hónapig).

## 3 ADAGOLÁSI FORMÁK ÉS ERŐSSÉGEK

Az ENGERIX-B steril szuszpenzió a következő kiszerelésekben kapható:

- 0,5 ml (10 mcg) előretöltött TIP-LOK fecskendők
- 1 ml-es (20 mcg) egyszeri adagolású injekciós üvegek és előretöltött TIP-LOK fecskendők

[Lásd a leírást (11), a szállítás módja/tárolás és kezelés (16).]

## **4 ELLENJAVALLATOK**

A hepatitis B-tartalmú vakcina korábbi adagját követő súlyos allergiás reakció (pl. anafilaxia) vagy az ENGERIX-B bármely összetevőjére, beleértve az élesztőt is, ellenjavallt az ENGERIX-B beadására [lásd a leírást (11)].

## **5 FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK**

### **5.1 Szinkópa**

Az injekciós vakcinák, köztük az *ENGERIX-B* beadásával összefüggésben szinkópa (ájulás) fordulhat elő. A szinkópát átmeneti neurológiai tünetek kísérhetik, mint például látászavar, paresztézia és tónusos-klonikus végtagmozgások. Eljárásokat kell alkalmazni a eleséses sérülések elkerülésére és az agyi perfúzió helyreállítására a szinkópát követően.

### **5.2 Születéskor 2000 g-nál kevesebbet nyomó csecsemők**

A hepatitis B elleni vakcinát a < 2000 g születési súlyú csecsemők esetében el kell halasztani, ha az anya a csecsemő születésekor dokumentáltan HBsAg-negatív volt. Az oltás megkezdhető 1 hónapos korban vagy a kórházból való elbocsátáskor. A HBsAg-pozitív anyától <2 000 g-os súllyal született csecsemőknek a vakcinát és a HBIG-t a születést követő 12 órán belül kell megkapniuk. Az ismeretlen HBsAg-státuszú anyától született <2 000 g súlyú csecsemőknek a születést követő 12 órán belül kell megkapniuk a vakcinát és a HBIG-t, ha az anya HBsAg-státusát az élet első 12 órájában nem lehet meghatározni. A <2 000 g súlyú csecsemőknél a születési adagot nem szabad a vakcinasorozat első adagjának tekinteni, és azt egy teljes, 3 adagos standard adagolási sémának kell követnie (összesen 4 adag).<sup>2</sup> [Lásd: Adagolás és alkalmazás (2).]

### **5.3 Apnoe koraszülötteknél**

Néhány koraszülött csecsemőnél megfigyelték az intramuszkuláris oltást követő apnoét. Az intramuszkuláris vakcina, beleértve az *ENGERIX-B-t* is, koraszülött csecsemőknek történő beadásának időpontjára vonatkozó döntéseknek a csecsemő egészségi állapotának, valamint a vakcinázás lehetséges előnyeinek és lehetséges kockázatainak figyelembevételén kell alapulniuk. Az *ENGERIX-B* esetében ennek az értékelésnek magában kell foglalnia az anya hepatitis B antigén státuszának és a hepatitis B vírus anyai átvitelének nagy valószínűségét a HBsAg pozitív anyától született csecsemőkre, ha a oltás késik.

### **5.4 Az allergiás oltási reakciók megelőzése és kezelése**

Az immunizálás előtt az egészségügyi szolgáltatónak át kell tekintenie az immunizációs kórtörténetet az esetleges vakcinaérzékenység és a korábbi vakcinázással kapcsolatos mellékhatások szempontjából, hogy lehetővé tegye az előnyök és kockázatok értékelését. Akut anafilaxiás reakció esetén azonnal rendelkezésre kell állnia az adrenalinnak és más, az azonnali allergiás reakciók kezelésére használt megfelelő szereknek. [Lásd Ellenjavallatok (4).]

## 5.5 Közepes vagy súlyos akut betegség

Az akut betegség megnyilvánulásai és a vakcina lehetséges mellékhatásai közötti diagnosztikai összetévesztés elkerülése érdekében az ENGERIX-B-vel történő oltást el kell halasztani a közepesen súlyos vagy súlyos akut lázas betegségben szenvedő személyek esetében, kivéve, ha a hepatitis B fertőzés közvetlen kockázatának vannak kitéve (pl. HBsAg-pozitív anyától született csecsemők).

## 5.6 Megváltozott immunkompetencia

Immunszupprimált személyek immunválasza csökkent lehet az *ENGERIX-B-re*, beleértve az immunszuppresszív kezelésben részesülő személyeket is.

## 5.7 Sclerosis multiplex

Két klinikai vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy nincs összefüggés a hepatitis B elleni oltás és a szklerózis multiplex kialakulása között,<sup>3</sup> és hogy a hepatitis B vakcinával történő oltás nem növeli a szklerózis multiplex rövid távú kiújulási kockázatát.<sup>4</sup>

## 5.8 A vakcina hatékonyságának korlátai

A hepatitis B hosszú lappangási idővel rendelkezik. Az ENGERIX-B nem biztos, hogy megelőzi a hepatitis B fertőzést azoknál a személyeknél, akiknek a vakcina beadásának időpontjában fel nem ismert hepatitis B fertőzésük volt. Továbbá nem biztos, hogy megelőzi a fertőzést azoknál a személyeknél, akik nem érnek el védő antitesttitereket.

# 6 MELLÉKHATÁSOK

## 6.1 Klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos tapasztalat

Mivel a klinikai vizsgálatokat nagyon eltérő körülmények között végzik, az egy vakcina klinikai vizsgálataiban megfigyelt mellékhatások aránya nem hasonlítható össze közvetlenül egy másik vakcina klinikai vizsgálataiban megfigyelt arányokkal, és nem feltétlenül tükrözi a gyakorlatban megfigyelt arányokat.

A leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (22%) és a fáradtság (14%) voltak.

36 klinikai vizsgálatban összesen 13 495 adag ENGERIX-B-t adtak be 5071 egészséges felnőttnek és gyermeknek, akik kezdetben szeronegatívak voltak a hepatitis B markerekre, valamint egészséges újszülötteknek. A beadást követően 4 napig minden alanyt megfigyeltek. A mellékhatások gyakorisága az ENGERIX-B egymást követő adagjaival általában csökkent.

Egy tüneti ellenőrzőlista segítségével a leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (22%) és a fáradtság (14%) voltak. Az egyéb reakciókat az alábbiakban soroljuk fel. A gyermekek és újszülöttek esetében a szülő vagy gondviselő töltötte ki az űrlapokat. Az újszülöttkori ellenőrző lista nem tartalmazott fejfájást, fáradtságot vagy szédülést.

Előfordulás az injekciók 1-10%-a

*Idegrendszeri rendellenességek:* Szédülés, fejfájás.

*Általános rendellenességek és adminisztráció Helyszíni feltételek:* Láz (>37,5°C), az injekció beadásának helyén kialakuló bőrpír, az injekció beadásának helyén kialakuló induratio, az injekció beadásának helyén kialakuló duzzanat.

#### Injekciók <1%-os előfordulása

*Fertőzések és fertőzések:* Felső légúti megbetegedések. *Vér*

*és nyirokrendszeri betegségek:* Limfadenopátia.

*Anyagcsere- és táplálkozási zavarok:* Anorexia.

*Pszichiátriai zavarok:* Agitáció, álmatlanság.

*Idegrendszeri zavarok:* Szomnolencia, bizsergés.

*Érrendszeri rendellenességek:* Vörösödés,

hipotenzió.

*Gyomor-bélrendszeri rendellenességek:* Hasi fájdalom/görcsök, székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás.

*Bőr és bőr alatti szöveti rendellenességek:* Erythema, petechiae, pruritus, kiütés, izzadás, urticaria.

*Mozgásszervi és kötőszöveti rendellenességek:* Ízületi fájdalom, hátfájás, myalgia, fájdalom/merevség a karban, vállban vagy nyakban.

*Általános rendellenességek és adminisztráció Helyszíni feltételek:* Az injekció beadásának helye: hidegrázás, influenzaszerű tünetek, ekchymózis az injekció beadásának helyén, fájdalom az injekció beadásának helyén, viszketés az injekció beadásának helyén, ingerlékenység, rossz közérzet, gyengeség.

Egy klinikai vizsgálatban 416, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtt és 258, 2-es típusú cukorbetegségben nem szenvedő kontrollszemély, akik hepatitis B markerekre szeronegatívak voltak, legalább 1 adag ENGERIX-B-t kapott. A vizsgálati alanyokat minden egyes oltást követően 4 napon át figyelemmel kísérték a kiváltott mellékhatások tekintetében. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a teljes vizsgálati populációban az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom (a cukorbeteg 39%-ánál és a kontrollszemélyek 45%-ánál) és a fáradtság (a cukorbeteg 29%-ánál és a kontrollszemélyek 27%-ánál) voltak. A súlyos nemkívánatos eseményeket az utolsó oltást követő 30 napig követték nyomon. Súlyos nemkívánatos események (SAE) a cukorbeteg 3,8%-ánál és a kontrollszemélyek 1,6%-ánál fordultak elő. Egyetlen SAE-t sem tekintettek a ENGERIX-B-vel kapcsolatosnak.

## **6.2 Posztmarketing tapasztalat**

Az ENGERIX-B engedélyezés utáni alkalmazása során a következő mellékhatásokat azonosították. Mivel ezeket a reakciókat önkéntesen jelentették egy bizonytalan méretű populációból, nem mindig lehetséges megbízhatóan megbecsülni a gyakoriságukat vagy megállapítani az oltóanyaggal való okozati összefüggést.

### Fertőzések és fertőzések

Herpes zoster,  
agyhártyagyulladás.

### Vér és nyirokrendszeri rendellenességek

Trombocitopénia.

### Immunrendszeri rendellenességek

Allergiás reakció, anafilaxiás reakció, anafilaxia. Napokkal vagy hetekkel az oltás után késleltetett kezdetű, látszólagos túlérzékenységi szindrómáról (szérumbetegség-szerű) számoltak be, beleértve: arthralgia/arthritisz (általában átmeneti), láz és bőrgyógyászati reakciók, mint csalánkiütés, erythema multiforme, ekchimózis és erythema nodosum.

### Idegrendszeri rendellenességek

Encephalitis; encephalopathia; migrén; sclerosis multiplex; neuritis; neuropathia, beleértve a hypoesthesia, paresthesia, Guillain-Barré-szindróma és Bell-bénulás; optikai neuritis; paralízis; paresis; görcsök; syncope; transverse myelitis.

### Szemészeti rendellenességek

Kötőhártya-gyulladás, keratitis, látászavarok.

### Fül- és labirintusbetegségek

Fülfájás, fülzúgás, szédülés.

### Szívpanaszok szívdobogás,

tachycardia. Érrendszeri

### rendellenességek

Vaszkulitisz.

### Légzőszervi, mellkasi és mellkasi rendellenességek

Apnoe, hörgőgörcs, beleértve az asztmához hasonló tüneteket. Gyomor-bélrendszeri rendellenességek

Dyspepsia.

### Bőr és bőr alatti szöveti rendellenességek

Alopecia, angioödéma, ekcéma, erythema multiforme, beleértve a Stevens-Johnson-szindrómát, erythema nodosum, lichen planus, purpura.

### Mozgásszervi és kötőszöveti rendellenességek

Arthritisz, izomgyengeség.

### Általános rendellenességek és az alkalmazás helyének



körülményei Injekció beadásának helyén fellépő reakció.

### Vizsgálatok

Kóros májfunkciós tesztek.

## **7 GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK**

### **7.1 Oltásokkal és immunglobulinnal való egyidejű alkalmazása**

Az ENGERIX-B adható egyidejűleg immunglobulinnal.

Ha más vakcinák vagy immunglobulin egyidejű beadása szükséges, azokat különböző fecskendőkkel és különböző injekciós helyeken kell beadni. Ne keverje az ENGERIX-B-t a bármely más vakcinával vagy készítménnyel ugyanabban a fecskendőben vagy injekciós üvegben.

### **7.2 Interferencia a laboratóriumi vizsgálatokkal**

A hepatitis B elleni vakcinákból származó HBsAg-t átmenetileg kimutatták a vakcinázást követő vérmintákban. A szérum HBsAg kimutatása nem feltétlenül bír diagnosztikus értékkel a hepatitis B vakcina - beleértve az ENGERIX-B-t is - beadását követő 28 napon belül .

## **8 FELHASZNÁLÁS BIZONYOS POPULÁCIÓKBAN**

### **8.1 Terhesség**

#### Kockázati összefoglaló

Minden terhességnél fennáll a születési rendellenesség, elvesztés vagy egyéb kedvezőtlen kimenetel kockázata. Az Egyesült Államok általános népességében a klinikailag elismert terhességeknél a súlyos születési rendellenességek és a vetélés becsült háttérkockázata 2-4%, illetve 15-20%.

Az ENGERIX-B-vel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok terhes nőknél a

USA A rendelkezésre álló adatok nem utalnak a súlyos születési rendellenességek és a vetélés megnövekedett kockázatára azoknál a nőknél, akik a terhesség alatt ENGERIX-B-t kaptak (*lásd az adatokat*).

Az ENGERIX-B-vel nem végeztek olyan állatkísérleteket, amelyek a terhesség alatti alkalmazásról tájékoztatnának. Fejlődéstudományi vizsgálatot végeztek nőstény patkányokon, amelyeknek a párosodás előtt és a vemhesség alatt az ENGERIX-B-vel azonos hepatitis B felszíni antigén komponensű és mennyiségű vakcinát adtak (0,2 ml-t minden alkalommal). Ez a vizsgálat nem mutatott káros hatást a magzati vagy az elválasztás előtti fejlődésre (*lásd az adatokat*).

#### Adatok

*Emberi adatok:* Az ENGERIX-B engedélyezés előtti és utáni klinikai vizsgálatainak értékelése során 58 terhes nőnek véletlenül ENGERIX-B-t adtak az utolsó menstruációjukat követően.

Miután kizárták a választott terhességmegszakításokat (n = 6), az ismeretlen kimenetelű terhességeket (n = 3), a harmadik trimeszterben történt expozíciót (n = 1) és az ismeretlen expozíciós időzítésű terhességeket (n = 22), 26 olyan terhesség volt, amelynek kimenetele ismert volt, és az expozíció az első vagy második trimeszterben történt. A terhesség 20. hete előtti expozícióval járó terhességek 11,5%-ában (3/26) jelentettek vetélést, és a nők által született élve születések 0%-ában (0/23) jelentettek súlyos születési rendellenességet az első vagy második trimeszterben történő expozícióval. A vetélések és a súlyos születési rendellenességek aránya összhangban volt a becsült háttérarányokkal.

Az ENGERIX-B-vel kapcsolatban nem végeztek terhességi regisztert. A TWINRIX [Hepatitis A és Hepatitis B (rekombináns) vakcina] egy kétértékű vakcina, amely ugyanazt a hepatitis B felszíni antigén komponenszt és mennyiséget tartalmazza, mint az ENGERIX-B-ben használt. Ezért a TWINRIX-szel gyűjtött klinikai adatok az ENGERIX-B-re is vonatkoznak. A TWINRIX esetében 2001 és 2015 között terhességi expozíciós regisztert vezettek. A nyilvántartásba prospektív módon 245 olyan nőt vettek fel, akik a terhesség alatt vagy a fogamzás előtt 28 nappal TWINRIX adagot kaptak. Az indukált abortuszok (n = 6, köztük egy veleszületett rendellenességgel született magzaté), a követés elvesztése (n = 142), a harmadik trimeszterben történt expozíció (n = 1) és az expozíció ismeretlen időpontjában (n = 9) kizárása után 87 olyan terhesség volt, amelynek kimenetele ismert volt, a fogantatást megelőző 28 napon belüli, illetve az első vagy második trimeszterben történt expozícióval. A terhességek 9,6%-ánál jelentettek vetélést a 20. terhességi hét előtt TWINRIX-expozícióval járó terhességek esetében (8/83). Az élve született csecsemők 3,8%-ánál jelentettek súlyos születési rendellenességet, akiknek az anyja a fogamzást megelőző 28 napon belül vagy az első vagy második trimeszterben volt expozíciónak kitéve (3/80). A vetélések és a súlyos születési rendellenességek aránya összhangban volt a becsült háttérarányokkal.

*Állati adatok:* TWINRIX-et, amely ugyanazt a hepatitis B felszíni antigén komponenszt és mennyiséget tartalmazza, mint az ENGERIX-B, intramuszkuláris injekcióval adták be nőtény patkányoknak a 30. napon a párosodás előtt, valamint a 6., 8., 11. és 15. vemhességi napon. A teljes adag minden alkalommal 0,2 ml (osztva) volt (az egyszeri emberi adag 1 ml). A 25. születés utáni napig nem észleltek káros hatást az elválasztás előtti fejlődésre. Nem volt magzati rendellenesség vagy eltérés.

## **8.2 Laktáció**

### Kockázati összefoglaló

Nincs információ az ENGERIX-B jelenlétéről az emberi tejben, a szoptatott gyermekre gyakorolt hatásáról vagy a tejtermelésre gyakorolt hatásáról. A szoptatás fejlődési és egészségügyi előnyeit az anya ENGERIX-B iránti klinikai szükségletével és az ENGERIX-B vagy az anya alapteregségéből eredő, a szoptatott gyermekre gyakorolt esetleges káros hatásokkal együtt kell figyelembe venni. A megelőző vakcinák esetében az anyai alapteregség a vakcina által megelőzött betegségre való fogékonyság .

## **8.4 Gyermekgyógyászati felhasználás**

Az ENGERIX-B biztonságosságát és hatékonyságát valamennyi gyermekkori korcsoportban megállapították. Az anyai úton átvitt antitestek nem zavarják a vakcinára adott aktív immunválaszt. [Lásd a Mellékhatások (6), Klinikai vizsgálatok (14.1, 14.3, 14.4).

Az első adag beadásának időzítése a születéskor 2000 g-nál kisebb súlyú csecsemőknél az anya HBsAg-státuszától függ. [Lásd a Figyelmeztetések és óvintézkedések (5.2).]

## **8.5 Idősek használata**

Az ENGERIX-B engedélyezéséhez használt klinikai vizsgálatok nem tartalmaztak elegendő számú 65 éves és idősebb alanyokat annak megállapításához, hogy ők másképp reagálnak-e a fiatalabb alanyokhoz képest.

Későbbi vizsgálatok azonban kimutatták, hogy 60 évesnél idősebb személyeknél csökkent antitestválasz és szeroprotektív szint várható.<sup>5</sup> [Lásd: Klinikai vizsgálatok (14.2).]

## **11 LEÍRÁS**

Az ENGERIX-B [hepatitis B vakcina (rekombináns)] nem fertőző HBsAg steril szuszpenziója intramuszkuláris beadásra. A vírus tisztított felszíni antigénjét tartalmazza, amelyet genetikailag módosított *Saccharomyces cerevisiae* sejtek tenyésztésével nyernek, amelyek a hepatitis B vírus felszíni antigén génjét hordozzák. A sejtekben kifejezett HBsAg-ot több fizikai-kémiai lépéssel tisztítják, és az antigén alumínium-hidroxidra adszorbeált szuszpenziójaként formulázzák. Az ENGERIX-B előállításához használt eljárások olyan terméket eredményeznek, amely legfeljebb 5% élesztőfehérjét tartalmaz.

Minden egyes 0,5 ml-es gyermek/ serdülő adag 10 mcg HBsAg-ot tartalmaz 0,25 mg alumíniumra adszorbeálva alumínium-hidroxid formájában.

Minden 1 ml-es felnőtt adag 20 mcg HBsAg-ot tartalmaz 0,5 mg alumíniumra adszorbeálódva alumínium-hidroxid formájában.

Az ENGERIX-B a következő segédanyagokat tartalmazza: Nátrium-klorid (8 mg/ml) és foszfát pufferek (dinátrium-foszfát-dihidrát, 0,9 mg/ml; nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, 0,7 mg/ml).

Az ENGERIX-B injekciós üvegben (csak felnőtt adagolásban) és előretöltött fecskendőben kapható. Az előretöltött fecskendő hegyes kupakja és dugattyú gumidugója nem természetes gumilatexből készült. Az injekciós üveg dugói nem természetes gumilatexből készültek.

Az ENGERIX-B-t tartósítószer nélkül állították elő.

## **12 KLINIKAI FARMAKOLÓGIA**

### **12.1 A hatásmechanizmus**

A hepatitis B vírusfertőzés súlyos következményekkel járhat, beleértve az akut masszív májnekrozist és a krónikus aktív hepatitiszt. A krónikusan fertőzött személyeknél fokozott a cirrózis és a hepatocelluláris karcinóma kockázata.

A HBsAg elleni  $\geq 10$  mIU/mL antitest-koncentráció a hepatitis B vírusfertőzéssel szembeni

védelmet biztosít.<sup>1</sup> A szerokonverziót  $\geq 1$  mIU/mL antitest-titerrel határozzák meg.

## **13 NEM KLINIKAI TOXIKOLÓGIA**

### **13.1 Karcinogenezis, mutagenezis, a termékenység károsodása**

Az ENGERIX-B-t nem vizsgálták rákkeltő vagy mutagén potenciáljának, illetve a hímivarúak termékenységének károsodásának szempontjából állatokon. A nőstény patkányok TWINRIX-szel történő beoltása, amely ugyanazt a HBsAg komponenst és mennyiséget tartalmazza, mint az ENGERIX-B, nem volt hatással a termékenységre. [Lásd: *Speciális populációkban történő alkalmazás (8.1).*].

## **14 KLINIKAI VIZSGÁLATOK**

### **14.1 Hatékonyság újszülötteknél**

Az ENGERIX-B védőhatását egy klinikai vizsgálatban bizonyították a hepatitis B fertőzés magas kockázatának kitett újszülötteknél.<sup>6,7</sup> Ötvennyolc HBsAg-pozitív és hepatitis B "e" antigén (HBeAg)-pozitív anyától született újszülött kapott ENGERIX-B-t.

(10 mcg/0,5 ml) 0, 1 és 2 hónapon keresztül, egyidejűleg adott hepatitis B immunglobulin (HBIG) nélkül. Két csecsemő krónikus hordozóvá vált a kezdeti oltást követő 12 hónapos követési időszakban. A várható 70%-os hordozói arányt feltételezve, az első 12 hónapos élet során a krónikus hordozói állapottal szembeni védőhatás 95%-os volt.

### **14.2 Hatékonyság és immunogenitás specifikus populációkban**

#### Homoszexuális férfiak

Az ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) 0, 1 és 6 hónapos adagolását 16 és 59 év közötti homoszexuális férfiaknál vizsgálták. A 244 alanyból négy fertőződött meg hepatitis B-vel a vizsgált időszakban.

a 3 dózisos immunizálási ütemterv befejezése előtt. Az immunizációs kúra befejezését követő 18 hónapos követési időszak alatt további alanyok nem fertőződtek meg.

#### Krónikus hepatitis C-ben szenvedő felnőttek

Egy 67, 25 és 67 év közötti, krónikus hepatitisz C-ben szenvedő felnőtt bevonásával végzett klinikai vizsgálatban az ENGERIX-B

(20 mcg/1 ml) 0, 1 és 6 hónapos korban adták. A 7. hónapban vizsgált alanyok (n = 31) 100%-a szeroprotektív titerrel reagált. Az antitest-titer geometriai átlaga (GMT) 1 260 mIU/mL volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 709, 2 237).

#### Hemodialízisre szoruló felnőttek

A hepatitis B elleni vakcinát kapott hemodializált betegek alacsonyabb titerrel reagálnak, amely rövidebb ideig marad védelmet nyújtó szinten, mint a normál alanyoknál. Egy klinikai vizsgálatban, amelyben 56, átlagosan 56 hónapig hemodialízisben részesülő felnőtt vett részt, az ENGERIX-B-t (40 mcg/2 ml két 1 ml-es adagban) 0, 1, 2 és 6 hónap után adták be. Két hónappal a negyedik adag után a betegek 67%-ának (29/43) volt szeroprotektív antitestszintje ( $\geq 10$  mIU/mL), és a szerokonvertálók körében a GMT 93 mIU/mL volt.

## Felnőttek 2. típusú diabetes mellitusban

Egy leíró vizsgálatba 674 felnőtt, 2-es típusú (az előző 5 évben diagnosztizált) vagy 2-es típusú cukorbetegséggel nem rendelkező személyt vontak be, akiket életkor és testtömegindex (BMI) szerint rétegeztek. A protokoll szerinti immunogenitási kohorszba 378 cukorbeteg és 189 megfelelő kontrollszemély tartozott, akik 0, 1 és 6 hónapos korban ENGERIX-B-t (20 mcg/1 ml) kaptak. Ezen alanyok között az átlagéletkor 54 év volt (tartomány: 20 és 82 év között); az átlagos BMI 32 kg/m<sup>2</sup> (tartomány: 17 és 64 kg/m<sup>2</sup>); 51% férfi; 88% fehér, 3% amerikai indián vagy alaszakai őslakos, 3% fekete, 2% ázsiai, 4% egyéb faji csoport; 2% spanyol vagy latinó.

Az általános szeroprotekciós arány (1 hónappal a harmadik adag után) 75% (95% CI: 71, 80) volt a cukorbetegéknél és 82% (95% CI: 76, 87) a kontrollszemélyeknél. A 20-39 éves, 40-49 éves, 50-59 éves és legalább 60 éves cukorbetegéknél a szeroprotekciós arány 89%, 81%, 83% és 58% volt. A szeroprotekció aránya a cukorbetegségben nem szenvedőknél ugyanezekben a korcsoportokban 100%, 86%, 82% és 70% volt. A cukorbetegségben szenvedő, legalább 30 kg/m<sup>2</sup> BMI-vel rendelkező alanyok szeroprotekciós aránya 72% volt, szemben az alacsonyabb BMI-vel rendelkező cukorbetegégek 80%-os arányával. A kontrollszemélyeknél a szeroprotekciós arány 82% volt a legalább 30 kg/m<sup>2</sup> BMI-vel rendelkezőknél és 83% az alacsonyabb BMI-vel rendelkezőknél.

### **14.3 Immunogenitás újszülötteknél**

A klinikai vizsgálatokban az újszülötteknek ENGERIX-B-t (10 mcg/0,5 ml) adtak 0, 1 és 6 hónapos korban vagy 0, 1 és 2 hónapos korban. A vakcinázásra adott immunválaszt az ENGERIX-B harmadik adagja után 1 hónappal nyert szérumból értékelték.

A 0, 1 és 6 hónapos korban ENGERIX-B-t kapó csecsemők körében az értékelhető alanyok (n = 52) 100%-a (n = 52) a 7. hónapra szerokonvertálódott. A GMT 713 mIU/mL volt. Közülük 97%-nak volt szeroprotektív szintje ( $\geq 10$  mIU/mL).

A 0, 1 és 2 hónapos korban ENGERIX-B-t kapó csecsemők (n = 381) körében a 4. hónapra 96%-uknak volt szeroprotektív szintje ( $\geq 10$  mIU/mL). A szerokonvertálók (n = 311) körében (antitesttiter  $\geq 1$  mIU/mL) a GMT 210 mIU/mL volt. E gyermekek egy részhalmaza 12 hónapos korában megkapta az ENGERIX-B negyedik adagját. Egy hónappal ezt az adagot követően a szerokonvertálók (n = 126) 2 941 mIU/mL GMT-t mutattak ki.

### **14.4 Immunogenitás gyermekeknél és felnőtteknél**

#### 6 hónapos és 10 éves kor közöttiek

A klinikai vizsgálatokban 6 hónapos és 10 éves kor közötti gyermekek (N = 242) kaptak ENGERIX-B-t (10 mcg/0,5 ml) 0, 1 és 6 hónapos korban. A harmadik adag után egy-két hónappal a szeroprotekció aránya 98% volt, a szerokonvertálók GMT-je pedig 4 023 mIU/mL.

#### 5 és 16 év közötti személyek

Egy külön klinikai vizsgálatban, amelybe 5 és 16 év közötti gyermekeket és serdülőket is bevontak, az ENGERIX-B-t (10 mcg/0,5 ml) 0, 1 és 6 hónapos (n = 181) vagy 0, 12 és 6

hónapos (n = 181), illetve 0, 12 és 6 hónapos (n = 16) korban adták be.

24 hónap (n = 161). Közvetlenül a harmadik vakcinaadag előtt a 0, 1 és 6 hónapos vakcinázási ütemterv szerint beoltott személyek 92,3%-ánál, illetve a 0, 12 és 24 hónapos ütemterv szerint beoltott személyek 88,8%-ánál szeroprotekciót értek el (GMT: 118 mIU/mL, illetve 162 mIU/mL),

$P = 0.18$ ). Egy hónappal a harmadik dózist követően a 0, 1 és 6 hónapos oltási ütemterv szerint beoltott gyermekek 99,5%-a szeroprotekciót ért el, szemben a 0, 12 és 24 hónapos ütemterv szerint beoltottak 98,1%-ával. A 0, 1 és 6 hónapos oltási ütemterv szerint oltott gyermekek esetében a GMT-értékek magasabbak voltak ( $P = 0,02$ ), mint a 0, 12 és 24 hónapos oltási ütemterv szerint oltott gyermekek esetében.

(5687 mIU/mL, illetve 3159 mIU/mL). 11 és 19 év közötti személyek

A 11 és 19 év közötti egészséges serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatokban az ENGERIX-B (10 mcg/0,5 ml) 0, 1 és 6 hónapos alkalmazásával 97%-os szeroprotekciós arányt értek el a 8. hónapban. (n = 119), a GMT értéke 1 989 mIU/mL (n = 118, 95% CI: 1 318, 3 020). Az ENGERIX-B-vel (20 mcg/1 ml) 0, 1 és 6 hónapos immunizálás 99%-os szeroprotekciós arányt eredményezett a 8. hónapban (n = 122), 7 672 mIU/mL GMT-vel (n = 122, 95% CI: 5 248, 10 965).

16 és 65 év közötti személyek

Egészséges felnőtt és serdülőkorú (16 és 65 év közötti) alanyokon végzett klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) 3 adagjának (0, 1 és 6 hónapos) beadása után a szeroprotekció (antitesttiter  $\geq 10$  mIU/mL) aránya minden egyén esetében 79% volt a 6. hónapban (5 hónappal a második adag után) és 96% a 7. hónapban (1 hónappal a harmadik adag után); a szerokonvertálók GMT értéke 2 204 mIU/mL volt a 7. hónapban (n = 110).

Egy alternatív, 3 adagból álló (20 mcg/1 ml 0, 1 és 2 hónapos korban adott), bizonyos populációk (pl. a vírusnak nemrégiben kitett vagy esetleg nemrégiben kitett személyek és a magas kockázatú területekre utazók) számára tervezett 3 adagos beadási ütemtervet is értékelték. A 3. hónapban (1 hónappal a harmadik adag beadása után) az összes személy 99%-a szeroprotektív volt, és a 12. hónapig védett maradt. A váltakozó ütemterv szerint az ENGERIX-B negyedik adagja (20 mcg/1 mL) 12 hónapos korban 9 163 mIU/mL GMT-t eredményezett a 13. hónapban (1 hónappal a negyedik adag után) (n = 373).

40 éves és idősebb személyek

A 40 éves és idősebb személyek körében, akiknek 0, 1 és 6 hónapos ENGERIX-B-t (20 mcg/1 ml) adtak, a szeroprotekció aránya a harmadik adag után 1 hónappal 88% volt, a GMT pedig szerokonvertálók esetében 610 mIU/mL volt (n = 50). A 40 évesnél idősebb felnőtteknél az ENGERIX-B olyan anti-HBsAg antitesttitereket eredményezett, amelyek alacsonyabbak voltak, mint a fiatalabb felnőtteknél.

#### **14.5 Cserélhetőség más hepatitis B elleni vakcinákkal**

Egy kontrollált vizsgálat (N = 48) kimutatta, hogy az ENGERIX-B (20 mcg/1 ml) 1 adaggal történő immunizálás befejezése a 6. hónapban a RECOMBIVAX HB [hepatitis B vakcina (rekombináns)] (10 mcg) 2 adagját követően a 0. és 1. hónapban hasonló GMT-értéket eredményezett.

(4 077 mIU/mL) a RECOMBIVAX HB (10 mcg) 3 dóziséval történő immunizálásra a 0., 1. és 2. hónapban, és 6 (GMT: 2 654 mIU/mL). Így az ENGERIX-B alkalmazható a RECOMBIVAX HB-val megkezdett oltási kúra befejezésére.<sup>8</sup>

## 15 HIVATKOZÁSOK

1. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. In: Atkinson W, Wolfe C, Humiston S, Nelson R, szerk. *A oltással megelőzhető betegségek epidemiológiája és megelőzése*. 6th ed. Atlanta, GA: Public Health Foundation; 2000:207-229.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Átfogó immunizációs stratégia a hepatitis B vírusfertőzés átvitelének megszüntetésére az Egyesült Államokban. Az immunizációs gyakorlatokkal foglalkozó tanácsadó bizottság (ACIP) ajánlásai. 1. rész: Csecsemők, gyermekek és serdülők immunizálása, *MMWR*. 2005;54(RR-16):1-23.
3. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B elleni oltás és a sclerosis multiplex kockázata. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-332.
4. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. A oltás és a visszaesés kockázata sclerosis multiplexben. *N Engl J Med*. 2001-344(5):319-326.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Átfogó immunizációs stratégia a hepatitis B vírusfertőzés átvitelének megszüntetésére az Egyesült Államokban. Az immunizációs gyakorlatokkal foglalkozó tanácsadó bizottság (ACIP) ajánlásai. 2. rész: Felnőttek immunizálása, *MMWR*. 2006;55(RR-16):1-25.
6. André FE, Safary A. Klinikai tapasztalatok egy élesztőből származó hepatitis B vakcinával. In: Zuckerman AJ, szerk. *Virusos hepatitis és májbetegségek*. New York, NY: Alan R Liss, Inc.; 1988:1025-1030.
7. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. A rekombináns DNS hepatitis B vakcina védőhatása HBe antigén-pozitív anyák újszülöttjeinél. *JAMA*. 1989;261(22):3278- 3281.
8. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. A hepatitis B elleni oltás ütemtervének egy vakcinával történő megkezdésének és egy másik vakcinával történő befejezésének értékelése. *Vaccine*. 1991;9(11):807-809.

## 16 SZÁLLÍTÁS MÓDJA/TÁROLÁS ÉS KEZELÉS

Az ENGERIX-B (tartósítószermentes készítmény) tú nélkül csomagolt, előre töltött, eldobható TIP-LOK fecskendőkhöz (Luer Lock fecskendő) (gyermek/ serdülő és felnőtt adagok) és egyadagos injekciós üvegekben (csak felnőtt adag) kapható. A TIP-LOK fecskendőket Luer Lock kompatibilis tűkkel kell használni. Az előretöltött fecskendő hegyes kupakja és a dugattyú gumidugója nem természetes gumilatexből készült. Az injekciós üveg dugói nem természetes

gumilatexből készültek.

10 mcg/0,5 ml Gyermek/ serdülőkorúak adagja

NDC 58160-820-43 fecskendő 10 darabos kiszerelésben: NDC 58160-820-52

20 mcg/mL Felnőtt adag

NDC 58160-821-01 10 darabos kiszerelésű fiola: NDC 58160-821-11

NDC 58160-821-43 fecskendő 10 darabos kiszerelésben: NDC 58160-821-52

Hűtve, 2 °C és 8 °C (36 °C és 46 °F) között tárolandó. Ne fagyassza le; dobja ki, ha a terméket lefagyasztották . Ne hígítsa beadáshoz.

## 17 PÁCIENS-TANÁCSADÁSI INFORMÁCIÓ

- Tájékoztassa a vakcinát kapókat és a szülőket vagy gondviselőket az ENGERIX-B-vel történő immunizálás lehetséges előnyeiről és kockázatairól.
- A vakcinát kapók és a szülők vagy gondviselők felvilágosítása során a lehetséges mellékhatásokról hangsúlyozzák, hogy az ENGERIX-B nem fertőző tisztított HBsAg-t tartalmaz, és nem okozhat hepatitis B fertőzést.
- Utasítsa a vakcinát kapókat és a szülőket vagy gondviselőket, hogy minden nemkívánatos eseményt jelentsenek az egészségügyi szolgáltatójuknak.
- Adja át az oltásban részesülőknél és a szülőknél vagy gondviselőknél az oltási tájékoztató nyilatkozatokat, amelyeket az 1986. évi nemzeti gyermekkori oltásszerűlésekről szóló törvény szerint az oltás előtt kell átadni. Ezek az anyagok ingyenesen elérhetők a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) honlapján ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)).

Az ENGERIX-B, a TWINRIX és a TIP-LOK a GSK vállalatcsoport tulajdonában lévő vagy számára engedélyezett védjegyek. A felsorolt egyéb márkák az adott tulajdonos tulajdonában lévő vagy annak licencével rendelkező védjegyek, és nem a GSK vállalatcsoport tulajdonában vannak, illetve nem a GSK vállalatcsoportnak vannak licencben. A márka gyártója nem áll kapcsolatban a GSK vállalatcsoporttal és nem támogatja annak termékeit.



Gyártó: **GlaxoSmithKline Biologicals**

Rixensart, Belgium, U.S. License No. 1617 A

**GlaxoSmithKline** által forgalmazott gyógyszer.

Durham, NC 27701

©202X GSK vállalatcsoport vagy annak licencadója.

ENG:XXPI



## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ENGERIX-B safely and effectively. See full prescribing information for ENGERIX-B.

**ENGERIX-B [Hepatitis B Vaccine (Recombinant)] injectable suspension, for intramuscular use**  
Initial U.S. Approval: 1989

### RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Latex (5.1) - Removed XX/XXXX

### INDICATIONS AND USAGE

ENGERIX-B is a vaccine indicated for immunization against infection caused by all known subtypes of hepatitis B virus. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intramuscular administration. (2, 2.2)

- Persons from birth through 19 years of age: A series of 3 doses (0.5 mL each) on a 0-, 1-, 6-month schedule. (2.3)
- Persons 20 years of age and older: A series of 3 doses (1 mL each) on a 0-, 1-, 6-month schedule. (2.3)
- Adults on hemodialysis: A series of 4 doses (2 mL each) as a single 2-mL dose or as two 1-mL doses on a 0-, 1-, 2-, 6-month schedule. (2.3)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ENGERIX-B is a sterile suspension available in the following presentations:

- 0.5-mL (10 mcg) prefilled syringes (3)
- 1-mL (20 mcg) single-dose vials and prefilled syringes (3)

### CONTRAINDICATIONS

Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose of any hepatitis B-containing vaccine, or to any component of ENGERIX-B, including yeast. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccines, including ENGERIX-B. Procedures should be in place to avoid falling injury and to restore cerebral perfusion following syncope. (5.1)
- Temporarily defer vaccination of infants with a birth weight less than 2,000 g born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative mothers. (5.2)
- Apnea following intramuscular vaccination has been observed in some infants born prematurely. Decisions about when to administer an intramuscular vaccine, including ENGERIX-B, to infants born prematurely should be based on consideration of the infant's medical status, and the potential benefits and possible risks of vaccination. (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

The most common solicited adverse reactions were injection-site soreness (22%) and fatigue (14%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or VAERS at 1-800-822-7967 or [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov).

### DRUG INTERACTIONS

Do not mix ENGERIX-B with any other vaccine or product in the same syringe or vial. (7.1)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Antibody responses are lower in persons older than 60 years than in younger adults. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: XX/XXXX

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Preparation for Administration
- 2.2 Administration
- 2.3 Recommended Dose and Schedule
- 2.4 Alternate Dosing Schedules
- 2.5 Booster Vaccinations
- 2.6 Known or Presumed Exposure to Hepatitis B Virus

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Syncope
- 5.2 Infants Weighing Less than 2,000 g at Birth
- 5.3 Apnea in Premature Infants
- 5.4 Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions
- 5.5 Moderate or Severe Acute Illness
- 5.6 Altered Immunocompetence
- 5.7 Multiple Sclerosis
- 5.8 Limitations of Vaccine Effectiveness

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Concomitant Administration with Vaccines and Immune Globulin
- 7.2 Interference with Laboratory Tests

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Efficacy in Neonates
- 14.2 Efficacy and Immunogenicity in Specific Populations
- 14.3 Immunogenicity in Neonates
- 14.4 Immunogenicity in Children and Adults
- 14.5 Interchangeability with Other Hepatitis B Vaccines

### 15 REFERENCES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

ENGERIX-B is indicated for immunization against infection caused by all known subtypes of hepatitis B virus.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

For intramuscular administration. See Section 2.2 for subcutaneous administration in persons at risk of hemorrhage.

### **2.1 Preparation for Administration**

Shake well before use. With thorough agitation, ENGERIX-B is a homogeneous, turbid white suspension. Do not administer if it appears otherwise. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If either of these conditions exists, the vaccine should not be administered.

For the prefilled syringes, attach a sterile needle and administer intramuscularly.

For the vials, use a sterile needle and sterile syringe to withdraw the vaccine dose and administer intramuscularly. Changing needles between drawing vaccine from a vial and injecting it into a recipient is not necessary unless the needle has been damaged or contaminated. Use a separate sterile needle and syringe for each individual.

### **2.2 Administration**

ENGERIX-B should be administered by intramuscular injection. The preferred administration site is the anterolateral aspect of the thigh for infants younger than 1 year and the deltoid muscle in older children (whose deltoid is large enough for an intramuscular injection) and adults. ENGERIX-B should not be administered in the gluteal region; such injections may result in suboptimal response.

ENGERIX-B may be administered subcutaneously to persons at risk of hemorrhage (e.g., hemophiliacs). However, hepatitis B vaccines administered subcutaneously are known to result in a lower antibody response. Additionally, when other aluminum-adsorbed vaccines have been administered subcutaneously, an increased incidence of local reactions including subcutaneous nodules has been observed. Therefore, subcutaneous administration should be used only in persons who are at risk of hemorrhage with intramuscular injections.

Do not administer this product intravenously or intradermally.

### **2.3 Recommended Dose and Schedule**

#### Persons from Birth through 19 Years

Primary immunization for infants (born of hepatitis B surface antigen [HBsAg]-negative or HBsAg-positive mothers), children (birth through 10 years), and adolescents (aged 11 through 19 years) consists of a series of 3 doses (0.5 mL each) given on a 0-, 1-, and 6-month schedule.

#### Persons Aged 20 Years and Older

Primary immunization for persons aged 20 years and older consists of a series of 3 doses (1 mL each) given on a 0-, 1-, and 6-month schedule.

### Adults on Hemodialysis

Primary immunization consists of a series of 4 doses (2-mL each) given as a single 2-mL dose or two 1-mL doses on a 0-, 1-, 2-, and 6-month schedule. In hemodialysis patients, antibody response is lower than in healthy persons and protection may persist only as long as antibody levels remain above 10 mIU/mL. Therefore, the need for booster doses should be assessed by annual antibody testing. A 2-mL booster dose (as a single 2-mL dose or two 1-mL doses) should be given when antibody levels decline below 10 mIU/mL.<sup>1</sup> [See *Clinical Studies (14.2).*]

**Table 1. Recommended Dosage and Administration Schedules**

<b>Group</b>	<b>Dose<sup>a</sup></b>	<b>Schedules</b>
Infants born of: HBsAg-negative mothers	0.5 mL	0, 1, 6 months
HBsAg-positive mothers <sup>b</sup>	0.5 mL	0, 1, 6 months
Children: Birth through 10 years	0.5 mL	0, 1, 6 months
Adolescents: Aged 11 through 19 years	0.5 mL	0, 1, 6 months
Adults: Aged 20 years and older	1 mL	0, 1, 6 months
Adults on hemodialysis	2 mL <sup>c</sup>	0, 1, 2, 6 months

HBsAg = Hepatitis B surface antigen.

<sup>a</sup> 0.5 mL (10 mcg); 1 mL (20 mcg).

<sup>b</sup> Infants born to HBsAg-positive mothers should receive vaccine and hepatitis B immune globulin (HBIG) within 12 hours after birth [see *Dosage and Administration (2.6)*].

<sup>c</sup> Given as a single 2-mL dose or as two 1-mL doses.

### **2.4 Alternate Dosing Schedules**

There are alternate dosing and administration schedules which may be used for specific populations (e.g., neonates born of hepatitis B–infected mothers, persons who have or might have been recently exposed to the virus, and travelers to high-risk areas) (Table 2). For some of these alternate schedules, an additional dose at 12 months is recommended for prolonged maintenance of protective titers.

**Table 2. Alternate Dosage and Administration Schedules**

Group	Dose <sup>a</sup>	Schedules
Infants born of: HBsAg-positive mothers <sup>b</sup>	0.5 mL	0, 1, 2, 12 months
Children:		
Birth through 10 years	0.5 mL	0, 1, 2, 12 months
Aged 5 through 10 years	0.5 mL	0, 12, 24 months <sup>c</sup>
Adolescents:		
Aged 11 through 16 years	0.5 mL	0, 12, 24 months <sup>c</sup>
Aged 11 through 19 years	1 mL	0, 1, 6 months
Aged 11 through 19 years	1 mL	0, 1, 2, 12 months
Adults:		
Aged 20 years and older	1 mL	0, 1, 2, 12 months

HBsAg = Hepatitis B surface antigen.

<sup>a</sup> 0.5 mL (10 mcg); 1 mL (20 mcg).

<sup>b</sup> Infants born to HBsAg-positive mothers should receive vaccine and hepatitis B immune globulin (HBIG) within 12 hours after birth [*see Dosage and Administration (2.6)*].

<sup>c</sup> For children and adolescents for whom an extended administration schedule is acceptable based on risk of exposure.

## 2.5 Booster Vaccinations

Whenever administration of a booster dose is appropriate, the dose of ENGERIX-B is 0.5 mL for children aged 10 years and younger and 1 mL for persons aged 11 years and older. Studies have demonstrated a substantial increase in antibody titers after booster vaccination with ENGERIX-B. See Section 2.3 for information on booster vaccination for adults on hemodialysis.

## 2.6 Known or Presumed Exposure to Hepatitis B Virus

Persons with known or presumed exposure to the hepatitis B virus (e.g., neonates born of infected mothers, persons who experienced percutaneous or permucosal exposure to the virus) should be given hepatitis B immune globulin (HBIG) in addition to ENGERIX-B in accordance with Advisory Committee on Immunization Practices recommendations and with the package insert for HBIG. ENGERIX-B can be given on either dosing schedule (0, 1, and 6 months or 0, 1, 2, and 12 months).

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ENGERIX-B is a sterile suspension available in the following presentations:

- 0.5-mL (10 mcg) prefilled TIP-LOK syringes
- 1-mL (20 mcg) single-dose vials and prefilled TIP-LOK syringes

[*See Description (11), How Supplied/Storage and Handling (16).*]

## **4 CONTRAINDICATIONS**

Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose of any hepatitis B-containing vaccine, or to any component of ENGERIX-B, including yeast, is a contraindication to administration of ENGERIX-B [*see Description (11)*].

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Syncope**

Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccines, including ENGERIX-B. Syncope can be accompanied by transient neurological signs such as visual disturbance, paresthesia, and tonic-clonic limb movements. Procedures should be in place to avoid falling injury and to restore cerebral perfusion following syncope.

### **5.2 Infants Weighing Less than 2,000 g at Birth**

Hepatitis B vaccine should be deferred for infants with a birth weight <2,000 g if the mother is documented to be HBsAg negative at the time of the infant's birth. Vaccination can commence at chronological age 1 month or hospital discharge. Infants born weighing <2,000 g to HBsAg-positive mothers should receive vaccine and HBIG within 12 hours after birth. Infants born weighing <2,000 g to mothers of unknown HBsAg status should receive vaccine and HBIG within 12 hours after birth if the mother's HBsAg status cannot be determined within the first 12 hours of life. The birth dose in infants born weighing <2,000 g should not be counted as the first dose in the vaccine series and it should be followed with a full 3-dose standard regimen (total of 4 doses).<sup>2</sup> [*See Dosage and Administration (2)*.]

### **5.3 Apnea in Premature Infants**

Apnea following intramuscular vaccination has been observed in some infants born prematurely. Decisions about when to administer an intramuscular vaccine, including ENGERIX-B, to infants born prematurely should be based on consideration of the infant's medical status, and the potential benefits and possible risks of vaccination. For ENGERIX-B, this assessment should include consideration of the mother's hepatitis B antigen status and the high probability of maternal transmission of hepatitis B virus to infants born of mothers who are HBsAg positive if vaccination is delayed.

### **5.4 Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions**

Prior to immunization, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks. Epinephrine and other appropriate agents used for the control of immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur. [*See Contraindications (4)*.]

## **5.5 Moderate or Severe Acute Illness**

To avoid diagnostic confusion between manifestations of an acute illness and possible vaccine adverse effects, vaccination with ENGERIX-B should be postponed in persons with moderate or severe acute febrile illness unless they are at immediate risk of hepatitis B infection (e.g., infants born of HBsAg-positive mothers).

## **5.6 Altered Immunocompetence**

Immunocompromised persons may have a diminished immune response to ENGERIX-B, including individuals receiving immunosuppressant therapy.

## **5.7 Multiple Sclerosis**

Results from 2 clinical studies indicate that there is no association between hepatitis B vaccination and the development of multiple sclerosis,<sup>3</sup> and that vaccination with hepatitis B vaccine does not appear to increase the short-term risk of relapse in multiple sclerosis.<sup>4</sup>

## **5.8 Limitations of Vaccine Effectiveness**

Hepatitis B has a long incubation period. ENGERIX-B may not prevent hepatitis B infection in individuals who had an unrecognized hepatitis B infection at the time of vaccine administration. Additionally, it may not prevent infection in individuals who do not achieve protective antibody titers.

# **6 ADVERSE REACTIONS**

## **6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

The most common solicited adverse reactions were injection site soreness (22%) and fatigue (14%).

In 36 clinical studies, a total of 13,495 doses of ENGERIX-B were administered to 5,071 healthy adults and children who were initially seronegative for hepatitis B markers, and healthy neonates. All subjects were monitored for 4 days post-administration. Frequency of adverse reactions tended to decrease with successive doses of ENGERIX-B.

Using a symptom checklist, the most frequently reported adverse reactions were injection site soreness (22%) and fatigue (14%). Other reactions are listed below. Parent or guardian completed forms for children and neonates. Neonatal checklist did not include headache, fatigue, or dizziness.

### Incidence 1% to 10% of Injections

*Nervous System Disorders:* Dizziness, headache.

*General Disorders and Administration Site Conditions:* Fever (>37.5°C), injection site erythema, injection site induration, injection site swelling.

#### Incidence <1% of Injections

*Infections and Infestations:* Upper respiratory tract illnesses.

*Blood and Lymphatic System Disorders:* Lymphadenopathy.

*Metabolism and Nutrition Disorders:* Anorexia.

*Psychiatric Disorders:* Agitation, insomnia.

*Nervous System Disorders:* Somnolence, tingling.

*Vascular Disorders:* Flushing, hypotension.

*Gastrointestinal Disorders:* Abdominal pain/cramps, constipation, diarrhea, nausea, vomiting.

*Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* Erythema, petechiae, pruritus, rash, sweating, urticaria.

*Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:* Arthralgia, back pain, myalgia, pain/stiffness in arm, shoulder, or neck.

*General Disorders and Administration Site Conditions:* Chills, influenza-like symptoms, injection site ecchymosis, injection site pain, injection site pruritus, irritability, malaise, weakness.

In a clinical trial, 416 adults with type 2 diabetes and 258 control subjects without type 2 diabetes who were seronegative for hepatitis B markers received at least 1 dose of ENGERIX-B. Subjects were monitored for solicited adverse reactions for 4 days following each vaccination. The most frequently reported solicited adverse reactions in the entire study population were injection site pain (reported in 39% of diabetic subjects and 45% of control subjects) and fatigue (reported in 29% of diabetic subjects and 27% of control subjects). Serious adverse events were monitored through 30 days following the last vaccination. Serious adverse events (SAEs) occurred in 3.8% of diabetic subjects and 1.6% of controls. No SAEs were deemed related to ENGERIX-B.

## **6.2 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ENGERIX-B. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to the vaccine.

#### Infections and Infestations

Herpes zoster, meningitis.

### Blood and Lymphatic System Disorders

Thrombocytopenia.

### Immune System Disorders

Allergic reaction, anaphylactoid reaction, anaphylaxis. An apparent hypersensitivity syndrome (serum sickness-like) of delayed onset has been reported days to weeks after vaccination, including: arthralgia/arthritis (usually transient), fever, and dermatologic reactions such as urticaria, erythema multiforme, ecchymoses, and erythema nodosum.

### Nervous System Disorders

Encephalitis; encephalopathy; migraine; multiple sclerosis; neuritis; neuropathy including hypoesthesia, paresthesia, Guillain-Barré syndrome and Bell's palsy; optic neuritis; paralysis; paresis; seizures; syncope; transverse myelitis.

### Eye Disorders

Conjunctivitis, keratitis, visual disturbances.

### Ear and Labyrinth Disorders

Earache, tinnitus, vertigo.

### Cardiac Disorders

Palpitations, tachycardia.

### Vascular Disorders

Vasculitis.

### Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

Apnea, bronchospasm including asthma-like symptoms.

### Gastrointestinal Disorders

Dyspepsia.

### Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Alopecia, angioedema, eczema, erythema multiforme including Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum, lichen planus, purpura.

### Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Arthritis, muscular weakness.

### General Disorders and Administration Site Conditions

Injection site reaction.



## Investigations

Abnormal liver function tests.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Concomitant Administration with Vaccines and Immune Globulin**

ENGERIX-B may be administered concomitantly with immune globulin.

When concomitant administration of other vaccines or immune globulin is required, they should be given with different syringes and at different injection sites. Do not mix ENGERIX-B with any other vaccine or product in the same syringe or vial.

### **7.2 Interference with Laboratory Tests**

HBsAg derived from hepatitis B vaccines has been transiently detected in blood samples following vaccination. Serum HBsAg detection may not have diagnostic value within 28 days after receipt of a hepatitis B vaccine, including ENGERIX-B.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

There are no adequate and well-controlled studies of ENGERIX-B in pregnant women in the U.S. Available data do not suggest an increased risk of major birth defects and miscarriage in women who received ENGERIX-B during pregnancy (*see Data*).

There are no animal studies with ENGERIX-B to inform use during pregnancy. A developmental toxicity study was performed in female rats administered a vaccine with the same hepatitis B surface antigen component and quantity as ENGERIX-B prior to mating and during gestation (0.2 mL at each occasion). This study revealed no adverse effects on fetal or pre-weaning development (*see Data*).

#### Data

*Human Data:* In an evaluation of pre- and post-licensure clinical trials of ENGERIX-B, 58 pregnant women were inadvertently administered ENGERIX-B following their last menstrual period. After excluding elective terminations (n = 6), those with an unknown outcome (n = 3), those with exposure in the third trimester (n = 1), and those with an unknown exposure timing (n = 22), there were 26 pregnancies with known outcomes with exposure in the first or second trimester. Miscarriage was reported in 11.5% of pregnancies with exposure prior to 20 weeks of gestation (3/26) and major birth defects were reported in 0% (0/23) of live births born to women

with exposure during the first or second trimester. The rates of miscarriage and major birth defects were consistent with estimated background rates.

No pregnancy registry for ENGERIX-B was conducted. TWINRIX [Hepatitis A & Hepatitis B (Recombinant) Vaccine] is a bivalent vaccine containing the same hepatitis B surface antigen component and quantity as used in ENGERIX-B. Therefore, clinical data accrued with TWINRIX are relevant to ENGERIX-B. A pregnancy exposure registry was maintained for TWINRIX from 2001 to 2015. The registry prospectively enrolled 245 women who received a dose of TWINRIX during pregnancy or within 28 days prior to conception. After excluding induced abortions (n = 6, including one of a fetus with congenital anomalies), those lost to follow-up (n = 142), those with exposure in the third trimester (n = 1), and those with an unknown exposure timing (n = 9), there were 87 pregnancies with known outcomes with exposure within 28 days prior to conception, or in the first or second trimesters. Miscarriage was reported for 9.6% of pregnancies with exposure to TWINRIX prior to 20 weeks gestation (8/83). Major birth defects were reported for 3.8% of live born infants whose mothers were exposed within 28 days prior to conception or during the first or second trimester (3/80). The rates of miscarriage and major birth defects were consistent with estimated background rates.

*Animal Data:* In a developmental toxicity study, female rats were administered TWINRIX, which contains the same hepatitis B surface antigen component and quantity as ENGERIX-B, by intramuscular injection on Day 30 prior to mating and on gestation Days 6, 8, 11, and 15. The total dose was 0.2 mL (divided) at each occasion (a single human dose is 1 mL). No adverse effects on pre-weaning development up to post-natal Day 25 were observed. There were no fetal malformations or variations.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of ENGERIX-B in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ENGERIX-B and any potential adverse effects on the breastfed child from ENGERIX-B or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

## **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness of ENGERIX-B have been established in all pediatric age-groups. Maternally transferred antibodies do not interfere with the active immune response to the vaccine. [*See Adverse Reactions (6), Clinical Studies (14.1, 14.3, 14.4).*]

The timing of the first dose in infants weighing less than 2,000 g at birth depends on the HBsAg status of the mother. [*See Warnings and Precautions (5.2).*]

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ENGERIX-B used for licensure did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects. However, in later studies it has been shown that a diminished antibody response and seroprotective levels can be expected in persons older than 60 years.<sup>5</sup> [See *Clinical Studies (14.2).*]

## 11 DESCRIPTION

ENGERIX-B [Hepatitis B Vaccine (Recombinant)] is a sterile suspension of noninfectious HBsAg for intramuscular administration. It contains purified surface antigen of the virus obtained by culturing genetically engineered *Saccharomyces cerevisiae* cells, which carry the surface antigen gene of the hepatitis B virus. The HBsAg expressed in the cells is purified by several physicochemical steps and formulated as a suspension of the antigen adsorbed on aluminum hydroxide. The procedures used to manufacture ENGERIX-B result in a product that contains no more than 5% yeast protein.

Each 0.5-mL pediatric/adolescent dose contains 10 mcg of HBsAg adsorbed on 0.25 mg aluminum as aluminum hydroxide.

Each 1-mL adult dose contains 20 mcg of HBsAg adsorbed on 0.5 mg aluminum as aluminum hydroxide.

ENGERIX-B contains the following excipients: Sodium chloride (8 mg/mL) and phosphate buffers (disodium phosphate dihydrate, 0.9 mg/mL; sodium dihydrogen phosphate dihydrate, 0.7 mg/mL).

ENGERIX-B is available in vials (adult dose only) and prefilled syringes. The tip cap and rubber plunger stopper of the prefilled syringe are not made with natural rubber latex. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

ENGERIX-B is formulated without preservatives.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Infection with hepatitis B virus can have serious consequences including acute massive hepatic necrosis and chronic active hepatitis. Chronically infected persons are at increased risk for cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Antibody concentrations  $\geq 10$  mIU/mL against HBsAg are recognized as conferring protection against hepatitis B virus infection.<sup>1</sup> Seroconversion is defined as antibody titers  $\geq 1$  mIU/mL.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

ENGERIX-B has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of male fertility in animals. Vaccination of female rats with TWINRIX, which contains the same HBsAg component and quantity as ENGERIX-B, had no effect on fertility. [*See Use in Specific Populations (8.1).*]

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Efficacy in Neonates

Protective efficacy with ENGERIX-B has been demonstrated in a clinical trial in neonates at high risk of hepatitis B infection.<sup>6,7</sup> Fifty-eight neonates born of mothers who were both HBsAg-positive and hepatitis B “e” antigen (HBeAg)-positive were given ENGERIX-B (10 mcg/0.5 mL) at 0, 1, and 2 months, without concomitant hepatitis B immune globulin (HBIG). Two infants became chronic carriers in the 12-month follow-up period after initial inoculation. Assuming an expected carrier rate of 70%, the protective efficacy rate against the chronic carrier state during the first 12 months of life was 95%.

### 14.2 Efficacy and Immunogenicity in Specific Populations

#### Homosexual Men

ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) given at 0, 1, and 6 months was evaluated in homosexual men aged 16 to 59 years. Four of 244 subjects became infected with hepatitis B during the period prior to completion of the 3-dose immunization schedule. No additional subjects became infected during the 18-month follow-up period after completion of the immunization course.

#### Adults with Chronic Hepatitis C

In a clinical trial of 67 adults aged 25 to 67 years with chronic hepatitis C, ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) was given at 0, 1, and 6 months. Of the subjects assessed at Month 7 (n = 31), 100% responded with seroprotective titers. The geometric mean antibody titer (GMT) was 1,260 mIU/mL (95% Confidence Interval [CI]: 709, 2,237).

#### Adults on Hemodialysis

Hemodialysis patients given hepatitis B vaccines respond with lower titers, which remain at protective levels for shorter durations than in normal subjects. In a clinical trial of 56 adults who had been on hemodialysis for a mean period of 56 months, ENGERIX-B (40 mcg/2 mL given as two 1-mL doses) was given at 0, 1, 2, and 6 months. Two months after the fourth dose, 67% (29/43) of patients had seroprotective antibody levels ( $\geq 10$  mIU/mL) and the GMT among seroconverters was 93 mIU/mL.

### Adults with Type 2 Diabetes Mellitus

In a descriptive study, 674 adult subjects with type 2 diabetes (diagnosed within the preceding 5 years) or without type 2 diabetes were enrolled and stratified by age and body mass index (BMI). The per-protocol immunogenicity cohort included 378 diabetic subjects and 189 matched control subjects who received ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) at 0, 1, and 6 months. Among these subjects, the mean age was 54 years (range: 20 to 82 years); mean BMI was 32 kg/m<sup>2</sup> (range: 17 to 64 kg/m<sup>2</sup>); 51% were male; 88% were white, 3% were American Indian or Alaskan Native, 3% were black, 2% were Asian, 4% were other racial groups; 2% were Hispanic or Latino.

The overall seroprotection rates (1 month after the third dose) were 75% (95% CI: 71, 80) in patients with diabetes and 82% (95% CI: 76, 87) in control subjects. The seroprotection rates in those with diabetes aged 20 to 39 years, 40 to 49 years, 50 to 59 years, and at least 60 years were 89%, 81%, 83%, and 58%, respectively. The seroprotection rates in those without diabetes in these same age-groups were 100%, 86%, 82%, and 70%, respectively. Subjects with diabetes and a BMI of at least 30 kg/m<sup>2</sup> had a seroprotection rate of 72% compared with 80% in diabetic subjects with lower BMIs. In control subjects, seroprotection rates were 82% in those with a BMI of at least 30 kg/m<sup>2</sup> and 83% in those with lower BMIs.

### **14.3 Immunogenicity in Neonates**

In clinical studies, neonates were given ENGERIX-B (10 mcg/0.5 mL) at age 0, 1, and 6 months or at age 0, 1, and 2 months. The immune response to vaccination was evaluated in sera obtained 1 month after the third dose of ENGERIX-B.

Among infants administered ENGERIX-B at age 0, 1, and 6 months, 100% of evaluable subjects (n = 52) seroconverted by Month 7. The GMT was 713 mIU/mL. Of these, 97% had seroprotective levels ( $\geq 10$  mIU/mL).

Among infants enrolled (n = 381) to receive ENGERIX-B at age 0, 1, and 2 months, 96% had seroprotective levels ( $\geq 10$  mIU/mL) by Month 4. The GMT among seroconverters (n = 311) (antibody titer  $\geq 1$  mIU/mL) was 210 mIU/mL. A subset of these children received a fourth dose of ENGERIX-B at age 12 months. One month following this dose, seroconverters (n = 126) had a GMT of 2,941 mIU/mL.

### **14.4 Immunogenicity in Children and Adults**

#### Persons Aged 6 Months through 10 Years

In clinical trials, children (N = 242) aged 6 months through 10 years were given ENGERIX-B (10 mcg/0.5 mL) at 0, 1, and 6 months. One to 2 months after the third dose, the seroprotection rate was 98% and the GMT of seroconverters was 4,023 mIU/mL.

#### Persons Aged 5 through 16 Years

In a separate clinical trial including both children and adolescents aged 5 through 16 years, ENGERIX-B (10 mcg/0.5 mL) was administered at 0, 1, and 6 months (n = 181) or 0, 12, and

24 months (n = 161). Immediately before the third dose of vaccine, seroprotection was achieved in 92.3% of subjects vaccinated on the 0-, 1-, and 6-month schedule and 88.8% of subjects on the 0-, 12-, and 24-month schedule (GMT: 118 mIU/mL versus 162 mIU/mL, respectively,  $P = 0.18$ ). One month following the third dose, seroprotection was achieved in 99.5% of children vaccinated on the 0-, 1-, and 6-month schedule compared with 98.1% of those on the 0-, 12-, and 24-month schedule. GMTs were higher ( $P = 0.02$ ) for children receiving vaccine on the 0-, 1-, and 6-month schedule compared with those on the 0-, 12-, and 24-month schedule (5,687 mIU/mL versus 3,159 mIU/mL, respectively).

#### Persons Aged 11 through 19 Years

In clinical trials with healthy adolescent subjects aged 11 through 19 years, ENGERIX-B (10 mcg/0.5 mL) given at 0, 1, and 6 months produced a seroprotection rate of 97% at Month 8 (n = 119) with a GMT of 1,989 mIU/mL (n = 118, 95% CI: 1,318, 3,020). Immunization with ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) at 0, 1, and 6 months produced a seroprotection rate of 99% at Month 8 (n = 122) with a GMT of 7,672 mIU/mL (n = 122, 95% CI: 5,248, 10,965).

#### Persons Aged 16 through 65 Years

Clinical trials in healthy adult and adolescent subjects (aged 16 through 65 years) have shown that following a course of 3 doses of ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) given at 0, 1, and 6 months, the seroprotection (antibody titers  $\geq 10$  mIU/mL) rate for all individuals was 79% at Month 6 (5 months after second dose) and 96% at Month 7 (1 month after third dose); the GMT for seroconverters was 2,204 mIU/mL at Month 7 (n = 110).

An alternate 3-dose schedule (20 mcg/1 mL given at 0, 1, and 2 months) designed for certain populations (e.g., individuals who have or might have been recently exposed to the virus and travelers to high-risk areas) was also evaluated. At Month 3 (1 month after third dose), 99% of all individuals were seroprotected and remained protected through Month 12. On the alternate schedule, a fourth dose of ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) at 12 months produced a GMT of 9,163 mIU/mL at Month 13 (1 month after fourth dose) (n = 373).

#### Persons Aged 40 Years and Older

Among subjects aged 40 years and older given ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) at 0, 1, and 6 months, the seroprotection rate 1 month after the third dose was 88% and the GMT for seroconverters was 610 mIU/mL (n = 50). In adults aged older than 40 years, ENGERIX-B produced anti-HBsAg antibody titers that were lower than those in younger adults.

### **14.5 Interchangeability with Other Hepatitis B Vaccines**

A controlled study (N = 48) demonstrated that completion of a course of immunization with 1 dose of ENGERIX-B (20 mcg/1 mL) at Month 6 following 2 doses of RECOMBIVAX HB [Hepatitis B Vaccine (Recombinant)] (10 mcg) at Months 0 and 1 produced a similar GMT (4,077 mIU/mL) to immunization with 3 doses of RECOMBIVAX HB (10 mcg) at Months 0, 1,

and 6 (GMT: 2,654 mIU/mL). Thus, ENGERIX-B can be used to complete a vaccination course initiated with RECOMBIVAX HB.<sup>8</sup>

## 15 REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B. In: Atkinson W, Wolfe C, Humiston S, Nelson R, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 6th ed. Atlanta, GA: Public Health Foundation; 2000:207-229.
2. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents, *MMWR*. 2005;54(RR-16):1-23.
3. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-332.
4. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001-344(5):319-326.
5. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 2: Immunization of Adults, *MMWR*. 2006;55(RR-16):1-25.
6. André FE, Safary A. Clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. In: Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York, NY: Alan R Liss, Inc.; 1988:1025-1030.
7. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers. *JAMA*. 1989;261(22):3278-3281.
8. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine*. 1991;9(11):807-809.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ENGERIX-B (preservative-free formulation) is available in prefilled disposable TIP-LOK syringes (Luer Lock syringes) packaged without needles (pediatric/adolescent and adult doses) and single-dose vials (adult dose only). TIP-LOK syringes are to be used with Luer Lock compatible needles. The tip cap and rubber plunger stopper of the prefilled syringe are not made with natural rubber latex. The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

10 mcg/0.5 mL Pediatric/Adolescent Dose

NDC 58160-820-43 Syringe in Package of 10: NDC 58160-820-52

20 mcg/mL Adult Dose

NDC 58160-821-01 Vial in Package of 10: NDC 58160-821-11

NDC 58160-821-43 Syringe in Package of 10: NDC 58160-821-52

Store refrigerated between 2° and 8°C (36° and 46°F). Do not freeze; discard if product has been frozen. Do not dilute to administer.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Inform vaccine recipients and parents or guardians of the potential benefits and risks of immunization with ENGERIX-B.
- Emphasize, when educating vaccine recipients and parents or guardians regarding potential side effects, that ENGERIX-B contains non-infectious purified HBsAg and cannot cause hepatitis B infection.
- Instruct vaccine recipients and parents or guardians to report any adverse events to their healthcare provider.
- Give vaccine recipients and parents or guardians the Vaccine Information Statements, which are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 to be given prior to immunization. These materials are available free of charge at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)).

ENGERIX-B, TWINRIX, and TIP-LOK are trademarks owned by or licensed to the GSK group of companies. The other brand listed is a trademark owned by or licensed to the respective owner and is not owned by or licensed to the GSK group of companies. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse the GSK group of companies or its products.



Manufactured by **GlaxoSmithKline Biologicals**

Rixensart, Belgium, U.S. License No. 1617

Distributed by **GlaxoSmithKline**

Durham, NC 27701

©202X GSK group of companies or its licensor.

ENG:XXPI