

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

ЕНЖЕРИКС В 20 микрограма/1,0 ml

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу хепатит В (рДНК), (адсорбирана)

ENGERIX B 20 micrograms/1,0 ml

Suspension for injection in pre-filled syringe
Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)

2. Качествен и количествен състав

Една доза (1,0 ml) съдържа:

Повърхностен антиген на хепатит В вирус^{1,2}
(*Hepatitis B surface antigen*)^{1,2}

20 micrograms

¹ Адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран, в количество, отговарящо на общо 0,50 mg Al³⁺

² Произведен в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae*) чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка б.1.

3. Лекарствена форма

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Суспензията е мътна бяла.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

ЕНЖЕРИКС В е показан за активна имунизация срещу хепатит В вирусна инфекция, причинена от всички известни субтипове на HBV, при неимунни лица на възраст на и над 16 години. Групите от населението, които трябва да бъдат имунизирани, са определени въз основа на официалните препоръки.

Може да се очаква, че имунизацията с ЕНЖЕРИКС В ще осигури защита и срещу хепатит D, тъй като хепатит D (причинен от HDV) не може да се развие при отсъствие на хепатит В инфекция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms /1 ml) е предназначена за приложение при лица на и над 16-годишна възраст. ЕНЖЕРИКС В (10 micrograms /0,5 ml) е предназначена за приложение при лица до и на 15-годишна възраст.

Ако по време на ваксинационния курс рискът от хепатит В инфекция е относително малък и може да бъде гарантирано завършване на пълния ваксинационен курс, ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms /1 ml), може да бъде прилагана също и при лица на възраст от 11 до 15 години включително, като се използва схемата с приложение на 2 дози (вижте по-долу и в точка 5.1).

Първични имунизационни схеми

Лица на и над 16 години:

Могат да бъдат препоръчани 2 схеми за първична имунизация:

Схема с имунизации на 0, 1 и 6 месеци, която води до оптимална защита на 7-мия месец и до изработване на високи концентрации антитела.

Бърза схема с имунизации на 0, 1 и 2 месеци, която ще осигури защита по-бързо и се приема по-добре от пациентите. При тази схема на 12-тия месец трябва да се приложи четвърта доза, за да се осигури продължителна защита, тъй като концентрациите на антителата след третата доза са по-ниски в сравнение с установените след схемата с имунизации на 0, 1 и 6 месеци.

Лица на и над 18 години:

При изключителни обстоятелства при възрастни, когато се налага дори по-бързо постигане на защита, напр. лица, пътуващи до области с висока ендемичност, които са започнали курса на ваксинация срещу хепатит В един месец преди заминаването, може да бъде използвана схема от три интрамускулни инжекции, приложени на 0, 7 и 21 ден. Когато се използва тази схема, на 12-ия месец след първата доза се препоръчва приложение на четвърта доза.

Лица от 11 до 15 години включително:

ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms /1 ml) може да бъде прилагана при лица на възраст от 11 до 15 години включително по схема с имунизации на 0 и 6 месец. В този случай, обаче, докато не е направена втората доза ваксина може да не бъде изградена защита срещу хепатит В инфекции (вж. точка 5.1). Затова тази схема трябва да се използва само когато по време на ваксинационния курс рискът от хепатит В инфекция е относително малък и когато може да бъде гарантирано завършване на пълния ваксинационен курс, който се състои от две дози. В случаите при които тези условия не могат да бъдат гарантирани (например при пациенти на хемодиализа, при пътуващи в ендемични региони и при близки контактни на инфектирани лица), трябва да бъде приложен ЕНЖЕРИКС В (10 micrograms /0,5 ml) като се използва бързата схема (на 0,1,2-12 месеци) или схемата с приложение на 3 дози ваксина.

Пациенти на и над 16 години и с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа:

Първичната имунизационна схема при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа, се състои от четири удвоени дози ($2 \times 20 \mu\text{g}$) на избрана дата, на 1-вия, на 2-рия и на 6-ия месец след датата на приложение на първата доза. Имунизационната схема трябва да се адаптира с цел осигуряване на концентрации на anti-HBs антителата равни или по-високи от приетото за защитно ниво от 10 IU/l.

Случаи при които е известно или се подозира излагане на HBV:

В случай на настъпило наскоро излагане на HBV (напр. убождане с контаминирана игла) първата доза ЕНЖЕРИКС В може да бъде приложена едновременно с хепатит В имуноглобулин (HBIG), но на различни инжекционни места (вж. точка 4.5). Препоръчва се използването на схемата с имунизации на 0, 1, 2 -12 месеци.

Тези имунизационни схеми могат да бъдат адаптирани съобразно имунизационните практики на съответната държава.

Бустер доза

Наличните понастоящем данни не подкрепят необходимостта от бустер ваксинация при имунокомпетентни лица, при които е налице имунен отговор след пълният първичен имунизационен курс (anti-HBs постваксинационен титър ≥ 10 IU/l). Lancet 2000, 355:561

Обаче, при имунокомпрометирани лица (напр. лица с хронична бъбречна недостатъчност, пациенти на хемодиализа, HIV-позитивни лица), се препоръчва приложението на бустерни дози с цел поддържане на концентрации на anti-HBs антителата равни или по-високи от приетото за защитно ниво от 10 IU/l. След ваксинация при имунокомпрометирани лица се препоръчва измерване на титъра на тези антитела на всеки 6-12 месеца.

Трябва да се имат предвид националните препоръки по отношение на бустер ваксинацията.

Заменяемост на Хепатит В ваксините

Вижте точка 4.5.

Начин на приложение

ЕНЖЕРИКС В трябва да се инжектира интрамускулно в делтоидната област при възрастни и деца.

По изключение ваксината може да бъде приложена подкожно при пациенти с тромбоцитопения или с нарушения в кръвосъсирването.

4.3. Противопоказания

ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага при лица с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или на пациенти, при които са се появили симптоми на свръхчувствителност след предишно приложение на ЕНЖЕРИКС В.

Както при другите ваксини, приложението на ЕНЖЕРИКС В трябва да бъде отложено при лица с остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция не е противопоказание за имунизация.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация, особено при юноши, като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

Поради дългия инкубационен период на хепатит В е възможно по време на имунизацията да е налице неразпознатата инфекция. В такива случаи, ваксината може да не предотврати хепатит В инфекцията.

Ваксината не предпазва от инфекция, причинена от други патогени, които инфектират черния дроб, като вирусите на хепатит А, хепатит С и хепатит Е.

Както и при останалите ваксини, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

Установено е, че имунният отговор към хепатит В ваксините може да бъде намален от редица фактори. Тези фактори включват по-напреднала възраст, мъжки пол, затлъстяване, тютюнопушене, начин на приложение и някои хронични заболявания. Трябва да се обсъди извършване на серологично изследване при такива лица, при които е налице риск да не се постигне серопротекция след пълния курс с ЕНЖЕРИКС В. Трябва да се има предвид приложението на допълнителни дози за лица без или с по-слаб имунен отговор след ваксинационния курс.

Пациенти с хронично чернодробно заболяване или с HIV инфекция, както и носители на хепатит С, не трябва да бъдат изключвани от ваксинация срещу хепатит В. В тези случаи ваксината е особено препоръчителна, тъй като хепатит В вирусната инфекция може да протече в тежка форма при тези пациенти: следователно преценката за ваксинация срещу хепатит В трябва да се прави от лекар за всеки отделен случай. При HIV-инфектирани лица, както и при пациенти с бъбречна недостатъчност, включително тези на хемодиализа, и при пациенти с увредена имунна система, е възможно да не се достигнат оптимални концентрации на anti-HBs антитела след първичния имунизационен курс. В тези случаи може да се наложи приложение на допълнителни дози ваксина.

ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага интрадермалното или в глутеуса, тъй като това може да доведе до по-нисък от оптималния имунен отговор към ваксината.

При никакви обстоятелства ЕНЖЕРИКС В не трябва да бъде прилаган вътресъдово.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да има готовност за прилагане на подходящо лечение в редки случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на ЕНЖЕРИКС В и стандартна доза хепатит В имуноглобулин (НВІg) не води до намаляване концентрациите на anti-НВs антителата, при положение, че двата продукта се инжектират на различни инжекционни места.

ЕНЖЕРИКС В може да се прилага успоредно с ваксини срещу *Haemophilus influenzae* тип b инфекции, с БЦЖ ваксина, с ваксини срещу хепатит А, дифтерия, тетанус, коклюш, полиомиелит, морбили, паротит и рубеола.

ЕНЖЕРИКС В може да се прилага едновременно с ваксина срещу човешки папиломен вирус (HPV).

Приложението на ЕНЖЕРИКС В по едно и също време с Церварикс (HPV ваксина) не показва клинично значимо повлияване на антителния отговор към HPV антигените. Анти-НВs геометричните средни антителни концентрации са били по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение не е изяснено, тъй като нивата на серопротекция остават неповлияни. Процентът на лицата, достигнали анти-НВs ≥ 10 mIU/ml е бил 97,9% при едновременна ваксинация и 100% за ЕНЖЕРИКС В приложен самостоятелно.

Различните инжекционни ваксини винаги трябва да се прилагат на различни инжекционни места.

ЕНЖЕРИКС В може да се използва за завършване на първичния имунизационен курс, започнат с плазмена или с друга рекомбинантна ваксина срещу хепатит В, или ако се налага приложение на бустер доза при лица, които при първичния имунизационен курс са били ваксинирани с плазмена или с друга рекомбинантна ваксина срещу хепатит В.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ефектът на повърхностния антиген на вируса на хепатит В (НВsAg) върху феталното развитие не е оценяван.

Въпреки това, както при всички инактивирани вирусни ваксини не се очаква продуктът да доведе до увреждания на плода. ЕНЖЕРИКС В трябва да се прилага по време на бременност само когато е наложително и възможните предимства надвишават потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Ефектът върху кърмачета от прилагането на ЕНЖЕРИКС В на техните майки не е оценяван в клинични изпитвания, тъй като няма данни за екскрецията му в млякото.

Кърменето не е противопоказание за приложение на ЕНЖЕРИКС В.

Фертилитет

ЕНЖЕРИКС В не е проучван при изпитвания на фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои от реакциите, описани в точка 4.8, може да повлияят способността за шофиране и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данни от 5 329 лица, проследени в 23 проучвания.

В сегашния състав на ЕНЖЕРИКС В не се съдържа тиомерсал (органично живачно съединение). Следните нежелани реакции са съобщавани след употребата на тиомерсал-съдържащата форма на ваксината, както и при формата без тиомерсал.

В едно клинично изпитване, проведено със сегашния състав на продукта (без тиомерсал), е установена честота на болка, зачервяване, подуване, умора, гастроентерит, главоболие и повишена температура, сравнима с наблюдаваната при проведените клинични проучвания с предишния тиомерсал-съдържащ състав на ваксината.

Таблично резюме на нежеланите реакции

По честота нежеланите реакции за доза са определени като:

- Много чести: ($\geq 1/10$)
Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести: ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки: ($\geq 1/10\ 000$ до $1/1\ 000$)
Много редки: ($< 1/10\ 000$)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Клинични изпитвания		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Лимфаденопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Загуба на апетит
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност
Нарушения на нервната система	Чести	Сънливост, главоболие
	Нечести	Замаяност
	Редки	Парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Стомашно-чревни симптоми (като гадене, повръщане, диария, коремна болка)
Нарушения на кожата и	Редки	Уртикария, пруритус, обрив

подкожната тъкан		
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	Нечести	Миалгия
	Редки	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка и зачервяване на инжекционното място, умора
	Чести	Треска ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), неразположение, подуване на инжекционното място, реакция на инжекционното място (като уплътнение)
	Нечести	Грипоподобно заболяване
Постмаркетингово наблюдение		
Инфекции и инфестации		Менингит
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		Анафилаксия, алергични реакции включително анафилактоидни реакции и наподобяващи серумна болест
Нарушения на нервната система		Енцефалит, енцефалопатия, гърчове, парализа, неврит (включително синдром на Гилен-Баре, неврит на очния нерв и множествена склероза), невропатия, хипоестезия
Съдови нарушения		Васкулит, хипотония
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема мултиформе, ангиневротичен оток, плосък лишей (lichen planus)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артрит, мускулна слабост

В сравнително клинично изпитване при лица от 11 до 15 години включително, е докладвана сходна честота на общите и местните нежелани реакции след 2-дозовата схема с ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms/1 ml) в сравнение със стандартната 3-дозова схема с ЕНЖЕРИКС В (10 micrograms/0,5 ml).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

По време на постмаркетинговото наблюдение са съобщавани случаи на предозиране. Нежеланите реакции след предозиране са подобни на съобщаваните при нормалното приложение на ваксината.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хепатит В ваксина, АТС код: J07BC01

Механизъм на действие

ЕНЖЕРИКС В индуцира образуването на специфични хуморални антитела срещу HBsAg (anti-HBs антитела). Концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 IU/l се считат за защитни срещу инфекция с вируса на хепатит В (HBV).

Фармакодинамични ефекти

В проведените изпитвания е установена защитна ефикасност между 95 % и 100 % при новородени, деца и възрастни, изложени на риск от заразяване.

- Здрави лица на възраст на и над 16 години:

Таблицата по-долу обобщава установените по време на клинични изпитвания с различни схеми на имунизация (посочени в раздел 4.2.) с ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms/1 ml) нива на серопротекция (т.е. процентите на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 IU/l):

Популация	Схема	Ниво на серопротекция
Здрави лица на и над 16 години	0, 1, 6 месеци	на 7-ми месец: ≥ 96 %
	0, 1, 2-12 месеци	на 1-ви месец: 15 % на 3-ти месец: 89 % на 13-ти месец: 95.8 %

Здрави лица на и над 18 години	0, 7, 21 дни-12 месец	на 28-ми ден: 65.2 % на 2-ри месец: 76 % на 13-ти месец: 98.6 %
--------------------------------	-----------------------	---

Данните в таблицата са генерирани с ваксините, съдържащи тиомерсал. Две допълнителни клинични изпитвания, проведени с настоящия състав на ЕНЖЕРИКС В, който не съдържа тиомерсал, при здрави кърмачета и възрастни показват, че настоящия състав предизвиква подобни нива на серопротекция, сравнени с тези при предишния състав на ЕНЖЕРИКС В, съдържащ тиомерсал.

- Здрави лица на възраст от 11 години до и на 15 години:
 Нивата на серопротекция (т.е. процентите на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 IU/l), получени в сравнително изпитване с двете различни дозировки и схеми за имунизация при лица от 11 до 15-годишна възраст включително, са оценени до 66 месеца след първата доза от първичната ваксинация и са представени в таблицата по-долу (АТР кохорта за ефикасност):

Ваксинационна схема	Месеци след първата доза ваксина						
	2	6	7	30	42	54	66
	Ниво на серопротекция						
ENGERIX B (10 µg/0,5 ml) (0, 1, 6 месеци)	55,8 %	87,6 %	98,2 %*	96,9 %	92,5 %	94,7 %	91,4 %
ENGERIX B (20 µg/1 ml) (0, 6 месеци)	11,3 %	26,4 %	96,7 %*	87,1 %	83,7 %	84,4 %	79,5 %

* При лица на възраст от 11 до 15 години включително, на 7-мия месец след ваксинация с ЕНЖЕРИКС В (20 micrograms/1 ml) (схема 0, 6 месеци) 88,8 % от ваксинираните изработват концентрации на anti-HBs антитела ≥ 100 mIU/ml, а след ваксинация с ЕНЖЕРИКС В (10 micrograms/0,5 ml) (схема 0, 1 и 6 месеци) 97,3 % от ваксинираните изработват титри на anti-HBs антитела ≥ 100 mIU/ml. Установените средни геометрични концентрации (GMC) са съответно 2 739 mIU/ml и 7 238 mIU/ml.

Всички лица в двете ваксинални групи (N=74) са получили предизвикваща доза 72 до 78 месеца след първичната ваксинация. Един месец по-късно, при всички лица се проявява анамнестичен отговор с нарастване на GMC от 108 и 95 пъти за периода от време от преди до след предизвикването, съответно при 2-дозовата и 3-дозовата първична схема, и е установено, че са серопротектирани. Тези данни потвърждават, че имунна памет е индуцирана при всички лица, които са отговорили на първичната ваксинация, даже при тези, които са загубили серопротекцията на 66-ия месец.

- Пациенти с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа:
 Нивата на серопротекция при лица на възраст на и над 16 години с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа, са оценени на 3-ия и

7-ия месец след първата доза от първичната ваксинация, и са представени в таблицата по-долу:

Възраст (години)	Схема	Ниво на серопротекция
На и над 16	0, 1, 2, 6 месеци (2 x 20 µg)	на месец 3: 55,4 % на месец 7: 87,1 %

- Пациенти с диабет тип II:

Нивата на серопротекция при лица на възраст на и над 20 години с диабет тип II са оценени един месец след последната доза от първичната ваксинация и са представени в таблицата по-долу:

Възраст (години)	Схема	Ниво на серопротекция на 7-ия месец
20-39	0, 1, 6 месеци (20 µg)	88,5 %
40-49		81,2 %
50-59		83,2 %
≥ 60		58,2 %

- Понижаване честотата на хепатоцелуларен карцином при деца:

Наблюдавана е директна връзка между наличието на хепатит В инфекция и развитието на хепатоцелуларен карцином (НСС). В клинично изпитване в Тайван при деца на възраст от 6 до 14 години е установено, че ваксинацията срещу хепатит В води до намаляване на случаите на хепатоцелуларен карцином.

5.2. Фармакокинетични свойства

За ваксини не се изисква оценка на фармакокинетичните свойства.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност отговарят на изискванията на Световната здравна организация.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат
Вода за инжекции

За адсорбента, вижте точка 2.

6.2. Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Ваксината трябва да се съхранява в хладилник (от +2°C до +8°C).
Да не се замразява. Ваксината трябва да се изхвърли, ако замръзне.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

1 доза (1,0 ml) суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I). По 1 предварително напълнена спринцовка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на съхранението на ваксината може да се образува фина бяла утайка и прозрачна безцветна надутаечна течност. След разклащане ваксината е леко опалесцираща суспензия.

Преди приложение трябва да се огледа визуално за наличието на чужди частици и/или промени в цвета. В случай, че забележите някое от тези изменения, изхвърлете ваксината.

Ваксината трябва да се приложи веднага след отваряне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер

№ 20000247

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешаване: 15.03.1988 г.
Дата на последно подновяване: 22.02.2010 г.

10. Дата на актуализиране на текста