

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
Приложение 1	
Към Рез. №	20000246
Разрешение №	64237
BG/MA/MP -	19-02-2024

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕНЖЕРИКС В 10 микрограма/0,5 ml

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка

Ваксина срещу хепатит В (рДНК), (адсорбирана)

ENGRIX B 10 micrograms/0,5 ml

Suspension for injection in pre-filled syringe

Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml) съдържа:

Повърхностен антиген на хепатит В вирус^{1,2}

(*Hepatitis B surface antigen*)^{1,2}

10 микрограма

¹Адсорбиран върху алуминиев хидроксид в количество, отговарящо на общо 0,25 mg Al³⁺

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Мътнобяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЕНЖЕРИКС В е показан за активна имунизация на новородени, кърмачета, деца и юноши до и на 15-годишна възраст срещу хепатит В вирусна инфекция, причинена от всички известни субтипове на HBV, при неимунни лица. Групите от населението, които трябва да бъдат имунизирани, се определят 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 10 микрограма/0,5 ml е предназначен за приложение при лица до и на 15-годишна възраст, включително и новородени.

ЕНЖЕРИКС В 20 микрограма/1 ml е предназначен за приложение при лица на и над 16-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 микрограма/1 ml, може да бъде прилаган също и при лица на възраст от 11 до 15 години включително, като се използва схемата с приложение на 2 дози (вижте точка 5.1. и кратката характеристика на продукта ЕНЖЕРИКС В 20 микрограма/1 ml).

Първични имунизационни схеми:

- Лица до и на 15 години:

Могат да бъдат препоръчани 2 схеми за първична имунизация:

Схема с имунизации на 0, 1 и 6 месец, 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 месец, 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 месец. При кърмачета тази схема дава възможност за едновременното приложение на ваксината срещу хепатит В с други детски ваксини.

- Пациенти с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа:

При пациентите с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа, имунният отговор към ваксини срещу хепатит В е по-слаб. Може да се използва както схемата за имунизации с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) на 0, 1, 2 и 12 месец, така и схемата с имунизации на 0, 1 и 6 месец. Въз основа на опита при възрастни ваксинацията с по-голяма дозировка на антигена може да подобри имунния отговор. Трябва да се обмисли серологично изследване след ваксинацията.

За постигане на протективното ниво на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml може да се наложи приложение на допълнителни дози ваксина.

- При известна или подозирана експозиция на HBV:

В случай на скорошна експозиция на HBV (напр. убождане с контаминирана игла) първата доза ЕНЖЕРИКС В може да бъде приложена едновременно с хепатит В имуноглобулин (HBV Ig), но на различни инжекционни места (вж. точка 4.5). Препоръчва се използването на схемата с имунизации на 0, 1, 2 и 12 месеца.



– Новородени от майки – носителки на HBV:

Имунизацията с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) на тези новородени трябва да започне непосредствено след раждането, като се следва някоя от следните две схеми за имунизация:

- 0, 1, 2, 12 месец *или*

- 0, 1 и 6 месец,

но първата схема осигурява по-бърз имунен отговор. Препоръчително е приложението на хепатит В имуноглобулин (HBIG) едновременно с ЕНЖЕРИКС В, но на друго инжекционно място. Едновременното приложение на ваксина и специфичен имуноглобулин може да увеличи защитната ефикасност.

Тези имунизационни схеми могат да бъдат адаптирани съобразно имунизационните практики на съответната държава по отношение на препоръчваната възраст за прилагане на другите детски ваксини.

Бустер доза:

Наличните понастоящем данни не подкрепят необходимостта от бустер ваксинация при имунокомпетентни лица, при които е налице имунен отговор след пълния първичен имунизационен курс (anti-HBs постваксинационен титър ≥ 10 mIU/ml). 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 протективно ниво 10 mIU/ml. След ваксинацията 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 ваксините срещу хепатит В

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

Начин на приложение

ЕНЖЕРИКС В трябва да се инжектира интрамускулно в областта на делтоидния мускул при деца, или в антеролатералната част на бедрото при новородени, кърмачета и деца в ранна детска възраст.

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.



точка 6.1, или при 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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

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 различни неврологични признаци 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 припадъци.

ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага интрадермално или в седалищната мускулатура, тъй като това може да доведе до по-слаб от оптималния имунен отговор към ваксината.

При никакви обстоятелства ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага интравенозно.

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

Защита

Поради дългия инкубационен период на хепатит В е възможно по време на имунизацията да е налице неразпозната 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 напр. вирусите на хепатит А, хепатит С и хепатит Е.

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

Установено е, че имунният отговор към ваксините срещу хепатит В може да бъде намален от редица фактори. Тези фактори включват мъжки пол, затлъстяване, тютюнопушене, начин на приложение и някои хронични заболявания. Трябва да се обмисли извършване на серологично изследване при лица, при които е налице риск да не се постигне серопротекция след пълния имунизационен курс с ЕНЖЕРИКС В. За лица без или с по-слаб имунен отговор след ваксинационния курс трябва да се



обмисли приложение на допълнителни дози.

Специални популации

Пациентите с хронично чернодробно заболяване или с HIV инфекция, както и хепатит С носители, не трябва да бъдат изключвани от ваксинация срещу хепатит В. В тези случаи ваксината е 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.

Недоносени деца

При прилагането на първична имунизация при недоносени бебета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено при тези с анамнестични данни за недоразвитие на дихателната система, трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48-72 часа. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група бебета е голяма, то ваксинирането трябва да се извърши без отлагане.

Съдържание на натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

ЕНЖЕРИКС В може да се прилага едновременно 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 папиломавирус (HPV).

Приложението на ЕНЖЕРИКС В по едно и също време с Церварикс (ваксина срещу HPV) не показва клинично значимо повлияване на антителния отговор към HPV антигените. Средногеометричните концентрации на анти-HBs антителата са били по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение не е изяснено, тъй като то не засяга процентния дял на лицата, при които е постигната серопротекция. Процентният дял на лицата, достигнали концентрация на анти-HBs антитела ≥ 10 mIU/ml, е бил 97,9% при едновременна ваксинация и 100% при 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 получена от кръвна плазма 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 получена от кръвна плазма или с друга рекомбинантна ваксина срещу хепатит В.

При пациенти на имunosупресивно лечение или пациенти с имунен дефицит може да се очаква да не бъде постигнат достатъчен имунен отговор (вж. точка 4.4)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Въпреки това, както при всички инактивирани вирусни ваксини, не се очаква ваксинацията с ЕНЖЕРИКС В да доведе до увреждания на плода. ЕНЖЕРИКС В трябва да се прилага по време на бременност само когато е наложително и възможните ползи от ваксинацията 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 в изпитвания за ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ЕНЖЕРИКС В не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

• Клинични проучвания

В едно клинично изпитване, проведено със сегашния състав на продукта (без тиомерсал), е установена честота на болка, зачервяване, подуване съответно



раздразнителност, загуба на апетит и повишена температура, сравнима с наблюдаваната при проведените клинични проучвания с предишния тиомерсал-съдържащ състав на ваксината.

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

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: ($< 1/10\,000$)

Във всяка категория на честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: лимфаденопатия

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: сънливост

Нечести: замаяност

Редки: парестезия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревни симптоми (като гадене, повръщане, диария, болка в корема).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: уртикария, пруритус, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: миалгия.

Редки: артралгия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: загуба на апетит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: болка и зачервяване на инжекционното място, умора

Чести: повишена температура ($\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), неразположение, подуване на инжекционното място, реакция на инжекционното място (като уплътнение)

Нечести: грипоподобно заболяване.



Психични нарушения:

Много чести: раздразнителност

• **Постмаркетингово наблюдение**

Нарушения на кръвта и лимфната система

Тромбоцитопения

Нарушения на нервната система

Енцефалит, енцефалопатия, гърчове, парализа, неврит (включително синдром на Гилеи-Баре, неврит на очния нерв и множествена склероза), невропатия, хипоестезия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Апнея при недоносени бебета (≤ 28 гестационна седмица) (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Еритема мултиформе, ангинееротичен оток, плосък лишей (lichen planus)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Артрит, мускулна слабост

Инфекции и инфестации

Менингит

Съдови нарушения

Васкулит, хипотония

Нарушения на имунната система

Анафилаксия, алергични реакции, включително анафилактоидни реакции и наподобяващи серумна болест

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 на:

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 съобщените при нормалното приложение на ваксината.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксина срещу хепатит В, АТС код: J07BC01

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

Протективна ефикасност

Лица с повишен риск от експозиция на HBV:

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

При здрави лица във високорискова област е установена 95% протективна ефикасност (серумни анти-HBs IgG ≥ 10 mIU/ml) един месец след последната доза ваксина при новородени от HBeAg-положителни майки, имунизирани по схеми на 0, 1, 2 и 12 месец или на 0, 1 и 6 месец без едновременно приложение на хепатит В имуноглобулин (HBIG) при раждането. Едновременно приложение на HBIG и ваксината непосредствено след раждането увеличава протективната ефикасност до 98%.

На новородени от майки – носителки на вируса на хепатит В (HBsAg-положителни със или без HBeAg), на които не е приложен HBIG при раждането, двадесет години след първичната ваксинация (с 3-дозова или 4-дозова схема) е приложена една провокираща доза Engerix B.

Оценен е процентният дял на лицата с достигната серопротекция преди и след провокиращата доза:

Дял на лицата със серопротекция	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Преди провокацията	72	39	54,2	42,0	66,0
След провокацията	75	74	98,7	92,8	100

N = брой лица с налични резултати

n = брой лица с концентрация равна на или над 10 mIU/ml

% = процент на лицата с концентрация равна на или над 10 mIU/ml

95% CI = 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

ПРЕ = по време на прилагането на провокиращата доза / ПОСТ = един месец след провокиращата доза

Оценен е и анамнестичният отговор в зависимост от серологичния статус преди провокиращата доза:



	Анамнестичен отговор				
				95% CI	
Статус преди провокацията	N	n	%	LL	UL
Лица с < 10 mIU/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Лица с ≥ 10 mIU/ml	39	39	100	91,0	100
Общо	72	70	97,2	90,3	99,7

Стратификация въз основа на най-скорошната точка от времето преди бустерната доза, за която са налични данни:

- лица с < 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата <10 mIU/ml преди провокиращата доза
- лица с ≥ 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата ≥10 mIU/ml преди провокиращата доза

Анамнестичният отговор се дефинира като:

- концентрация на анти-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml при лица, които са били серонегативни преди провокиращата доза, или
- поне 4-кратно повишение на концентрацията на анти-HBs антителата при лица, които са били серопозитивни преди провокиращата доза.

N = брой на лицата, за които са налични пре- и постваксинационни резултати

n = брой на лицата с отговор

% = процент на лицата с отговор

95% CI = точен 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

Обща педиатрична популация:

- Процентен дял лица с постигната серопротекция при имунизация на лица на възраст до и на 15 години:

Таблицата по-долу обобщава процентния дял лица със серопротекция (т.е. процентния дял на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml), достигнат по време на клиничните изпитвания с различните схеми, посочени в „Дозировка“:

Популация	Схема	Процентен дял лица със серопротекция
Здрави лица на възраст до и на 15 години	0, 1, 6 месец	на 7-мия месец: ≥ 96%
	0, 1, 2, 12 месец	на 1-вия месец: 15% на 3-ия месец: 89% на 13-ия месец: 95,8%

Данните, посочени в горната таблица, са получени с ваксини, съдържащи тиомерсал. В две допълнителни клинични изпитвания, проведени със сегашния състав на ЕНЖЕРИКС В, който не съдържа тиомерсал, при здрави деца и възрастни, постигнатите процентни дялове на лица със серопротекция са подобни на тези при предишните тиомерсал-съдържащи състави на ЕНЖЕРИКС В.



- Персистиране на имунния отговор при лица на възраст от 11 години до и на 15 години:

Дългосрочният имунен отговор е оценен в клинично изпитване при участници, които по време на първичната ваксинация са били на възраст от 11 до 15 години включително. Постигнатият процентен дял лица със серопротекция (т.е. процентният дял на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml) в сравнително изпитване с двете различни дозировки и схеми за имунизация е оценяван до 66 месеца след първата доза от първичната ваксинация и резултатите са представени в таблицата по-долу (кохорта за ефикасност съгласно протокола):

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

*На 7-мия месец 97,3% и 88,8% от лицата на възраст от 11 до 15 години, ваксинирани съответно с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) (схема на 0, 1, 6 месец) или ЕНЖЕРИКС В (20 микрограма/1 ml) (схема на 0, 6 месец), достигат концентрации на anti-HBs антителата ≥ 100 mIU/ml. Средногеометричните концентрации (geometric mean concentration, GMC) са били съответно 7 238 mIU/ml и 2 739 mIU/ml.

Всички лица в двете ваксинални групи (N=74) са получили допълнителна доза 72 до 78 месеца след първичната ваксинация. Един месец по-късно при всички лица е установен анамнестичен отговор съответно със 108-кратно (при 2-дозовата схема на първична имунизация) и 95-кратно (при 3-дозовата схема на първична имунизация) повишение на средногеометричната концентрация спрямо определената преди приложението на допълнителната доза и е установено, че са серопротектирани. Тези данни потвърждават, че имунна памет е индуцирана при всички лица, които са отговорили на първичната ваксинация, включително и при тези, които са загубили серопротекцията на 66-ия месец.

- Персистиране на имунния отговор и провокация при лица на възраст от 15 до 16 години, 14 години след първичната ваксинация:

Оценен е процентният дял на лицата със серопротекция преди и след провокираща доза при лица на възраст от 15 до 16 години, ваксинирани с 3 дози ЕНЖЕРИКС В по време на първите две години от живота:

Дял на лицата със серопротекция	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Преди провокацията	292	191	65,4	59,6	70,9
След провокацията	292	286	97,9	95,6	99,2

N = брой лица с налични резултати



n = брой лица с концентрация, равна на или над 10 mIU/ml

% = процент на лицата с концентрация, равна на или над 10 mIU/ml

95% CI = 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

ПРЕДИ = преди прилагането на провокиращата доза / СЛЕД = един месец след провокиращата доза

Оценен е анамнестичният отговор според серологичния статус преди провокацията при лица на възраст от 15 до 16 години, които са ваксинирани с 3 дози ЕНЖЕРИКС В по време на първите две години от живота:

	Анамнестичен отговор				
				95% CI	
Статус преди провокацията	N	n	%	LL	UL
Лица с < 10 mIU/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Лица с $\geq$ 10 mIU/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Общо	291	282	96,9	94,2	98,6

Стратификация въз основа на най-скорошната точка от времето преди бустерната доза, за която са налични данни:

- лица с < 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата <10 mIU/ml преди провокиращата доза
- лица с $\geq$ 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата $\geq$ 10 mIU/ml преди провокиращата доза

Анамнестичният отговор се дефинира като:

- концентрация на анти-HBs антителата $\geq$ 10 mIU/ml при лица, които са били серонегативни преди провокиращата доза, или
- поне 4-кратно повишение на концентрацията на анти-HBs антителата при лица, които са били серопозитивни преди провокиращата доза.

N = брой на лицата, за които са налични пре- и постваксинационни резултати

n = брой на лицата с отговор

% = процент на лицата с отговор

95% CI = точен 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

Процентният дял на лицата с концентрация на anti-HBs антитела $\geq$ 100 mIU/ml един месец след провокиращата доза, представляващ първичната крайна точка на проучването, е 90,8% (95% CI: 86,8; 93,8). В отговор на провокиращата доза средногеометричната концентрация на anti-HBs антителата се е повишила 156 пъти (от 26,5 на 4134,9 mIU/ml).

Подобни данни за дела на лицата с достигната серопротекция и анамнестичен отговор са получени при лица (N=279) на възраст 12 – 13 години.

Понижаване честотата на хепатоцелуларен карцином при деца:

Наблюдавана е директна връзка между наличието на хепатит В инфекция и развитието на хепатоцелуларен карцином. 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

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява.

Данните за стабилност показват, че ЕНЖЕРИКС В е стабилен при температури до 37 °C за 3 дни или до 25 °C за 7 дни. Тези данни са предназначени да напътстват здравните професионалисти само в случай на временно температурно отклонение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумена глава (бутилова гума) на буталото и гумена капачка на върха на спринцовката.
По 1 предварително напълнена спринцовка в картонена кутия.

Капачката на върха и гумената глава на буталото на предварително напълнената спринцовка са произведени със синтетична гума.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

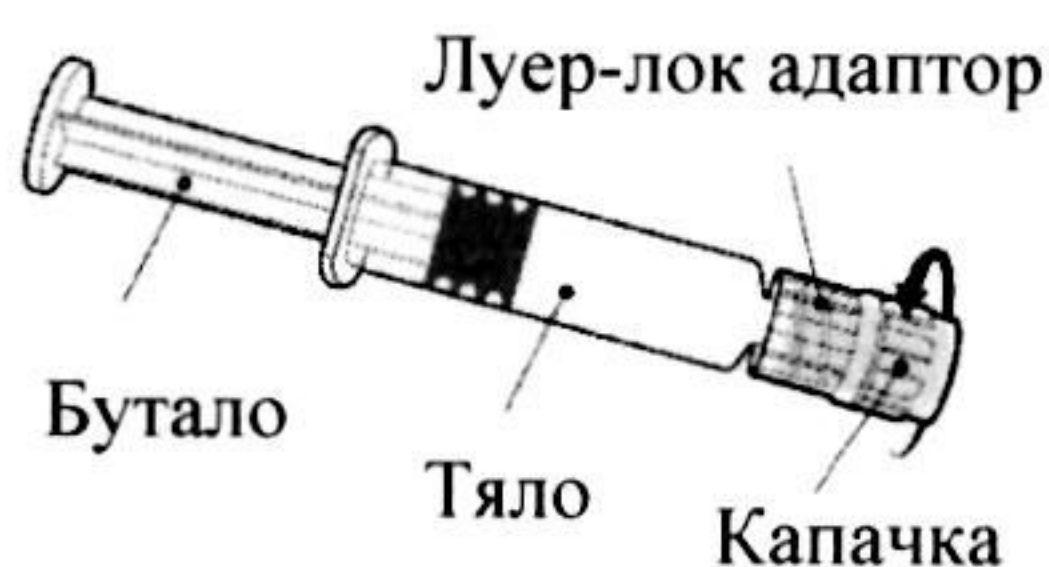


Преди приложение ваксината трябва да се огледа визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай, че забележите някое от тези изменения, не прилагайте ваксината.

Цялото съдържание на еднородовата опаковка трябва да се изтегли и да се използва веднага.

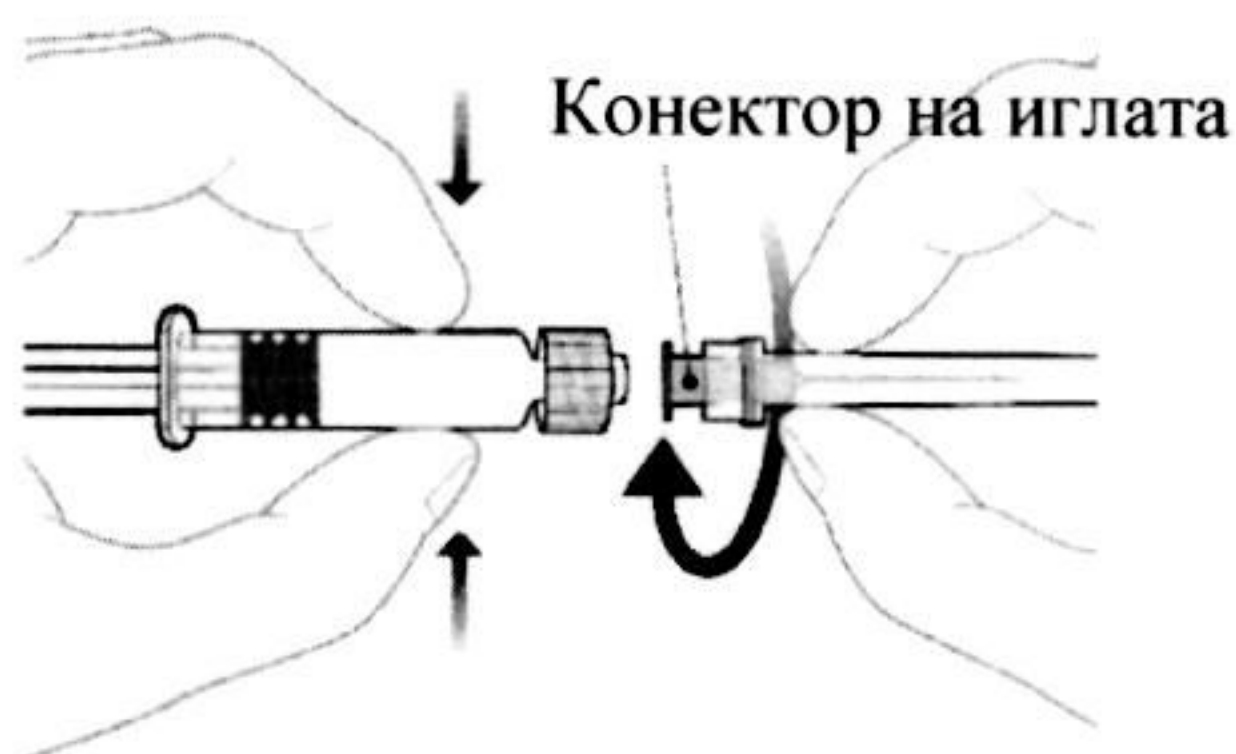
Ваксината трябва да се приложи веднага след отваряне.

Указания за предварително напълнената спринцовка



Хванете спринцовката за тялото, а не за буталото.

Отвинтете капачката на спринцовката, като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.



За да прикрепите иглата към спринцовката, съединете конектора на иглата с луер-лок адаптора и завъртете четвърт оборот по посока на часовниковата стрелка, докато усетите, че е затегната.

Не издърпвайте буталото на спринцовката извън тялото ѝ. Ако това се случи, не прилагайте ваксината.

Изхвърляне

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. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000246

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07.07.1988 г.

Дата на последно подновяване: 22.02.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2023



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕНЖЕРИКС В 10 микрограма/0,5 ml
Инжекционна суспензия
Ваксина срещу хепатит В (рДНК), (адсорбирана)

ENGERIX B 10 micrograms/0,5 ml
Suspension for injection
Hepatitis B (rDNA) vaccine (adsorbed)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000246
Разрешение №	BG1M41LP- / 61733
Издание №	23-02-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml) съдържа:

Повърхностен антиген на хепатит В вирус^{1,2}
(Hepatitis B surface antigen)^{1,2} 10 микрограма

¹Адсорбиран върху алуминиев хидроксид в количество, отговарящо на общо 0,25 mg Al³⁺

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия.
Мътнобяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЕНЖЕРИКС В е показан за активна имунизация на новородени, кърмачета, деца и юноши до и на 15-годишна възраст срещу хепатит В вирусна инфекция, причинена от всички известни субтипове на HBV, при неимунни лица. Групите от населението, които трябва да бъдат имунизирани, се определят 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 10 микрограма/0,5 ml е предназначен за приложение при лица до и на 15-годишна възраст, включително и новородени.

ЕНЖЕРИКС В 20 микрограма/1 ml е предназначен за приложение при лица на и над 16-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 микрограма/1 ml, може да бъде прилаган също и при лица на възраст от 11 до 15 години включително, като се използва схемата с приложение на 2 дози (вижте точка 5.1. и кратката характеристика на продукта ЕНЖЕРИКС В 20 микрограма/1 ml).

Първични имунизационни схеми:

- Лица до и на 15 години:

Могат да бъдат препоръчани 2 схеми за първична имунизация:

Схема с имунизации на 0, 1 и 6 месец, 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 месец, 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 месец. При кърмачета тази схема дава възможност за едновременното приложение на ваксината срещу хепатит В с други детски ваксини.

- Пациенти с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа:

При пациентите с бъбречна недостатъчност, включително пациенти на хемодиализа, имунният отговор към ваксини срещу хепатит В е по-слаб. Може да се използва както схемата за имунизации с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) на 0, 1, 2 и 12 месец, така и схемата с имунизации на 0, 1 и 6 месец. Въз основа на опита при възрастни ваксинацията с по-голяма дозировка на антигена може да подобри имунния отговор. Трябва да се обмисли серологично изследване след ваксинацията.

За постигане на протективното ниво на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml може да се наложи приложение на допълнителни дози ваксина.

- При известна или подозирана експозиция на HBV:

В случай на скорошна експозиция на HBV (напр. убождане с контаминирана игла) първата доза ЕНЖЕРИКС В може да бъде приложена едновременно с хепатит В



имуноглобулин (HBVlg), но на различни инжекционни места (вж. точка 4.5). Препоръчва се използването на схемата с имунизации на 0, 1, 2 и 12 месец.

– Новородени от майки – носителки на HBV:

Имунизацията с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) на тези новородени трябва да започне непосредствено след раждането, като се следва някоя от следните две схеми за имунизация:

- 0, 1, 2, 12 месец *или*

- 0, 1 и 6 месец,

но първата схема осигурява по-бърз имунен отговор. Препоръчително е приложението на хепатит В имуноглобулин (HBVlg) едновременно с ЕНЖЕРИКС В, но на друго инжекционно място. Едновременното приложение на ваксина и специфичен имуноглобулин може да увеличи защитната ефикасност.

Тези имунизационни схеми могат да бъдат адаптирани съобразно имунизационните практики на съответната държава по отношение на препоръчваната възраст за прилагане на другите детски ваксини.

Бустер доза:

Наличните понастоящем данни не подкрепят необходимостта от бустер ваксинация при имунокомпетентни лица, при които е налице имунен отговор след пълния първичен имунизационен курс (anti-HBs постваксинационен титър ≥ 10 mIU/ml).

Обаче при имунокомпрометирани лица (напр. лица с хронична бъбречна недостатъчност, пациенти на хемодиализа, HIV-позитивни лица), се препоръчва приложението на бустер дози с цел поддържане на концентрации на anti-HBs антителата, равни или по-високи от приетото за протективно ниво 10 mIU/ml. След ваксинацията 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 ваксините срещу хепатит В

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

Начин на приложение

ЕНЖЕРИКС В трябва да се инжектира интрамускулно в областта на делтоидния мускул при деца, или в антеролатералната част на бедрото при новородени, кърмачета и деца в ранна детска възраст.

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 при 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

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

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 различни неврологични признаци 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 припадъци.

ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага интрадермално или в седалищната мускулатура, тъй като това може да доведе до по-слаб от оптималния имунен отговор към ваксината.

При никакви обстоятелства ЕНЖЕРИКС В не трябва да се прилага интравенозно.

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

Защита

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 напр. вирусите на хепатит А, хепатит С и хепатит Е.

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

Установено е, че имунният отговор към ваксините срещу хепатит В може да бъде намален от редица фактори. Тези фактори включват мъжки пол, затлъстяване,



тютюнопушене, начин на приложение и някои хронични заболявания. Трябва да се обмисли извършване на серологично изследване при лица, при които е налице риск да не се постигне серопротекция след пълния имунизационен курс с ЕНЖЕРИКС В. За лица без или с по-слаб имунен отговор след ваксинационния курс трябва да се обмисли приложение на допълнителни дози.

Специални популации

Пациентите с хронично чернодробно заболяване или с HIV инфекция, както и хепатит С носители, не трябва да бъдат изключвани от ваксинация срещу хепатит В. В тези случаи ваксината е 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.

Недоносени деца

При прилагането на първична имунизация при недоносени бебета (родени ≤ 28 гестационна седмица) и особено при тези с анамнестични данни за недоразвитие на дихателната система, трябва да се има предвид потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането за 48-72 часа. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група бебета е голяма, то ваксинирането трябва да се извърши без отлагане.

Съдържание на натрий

Тази ваксина съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

ЕНЖЕРИКС В може да се прилага едновременно 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 папиломавирус (HPV).

Приложението на ЕНЖЕРИКС В по едно и също време с Церварикс (ваксина срещу HPV) не показва клинично значимо повлияване на антителния отговор към HPV антигените. Средногеометричните концентрации на anti-HBs антителата са били



по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение не е изяснено, тъй като то не засяга процентния дял на лицата, при които е постигната серопротекция. Процентният дял на лицата, достигнали концентрация на анти-HBs антитела $\geq 10 \text{ mIU/ml}$, е бил 97,9% при едновременна ваксинация и 100% при 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 получена от кръвна плазма 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 получена от кръвна плазма или с друга рекомбинантна ваксина срещу хепатит В.

При пациенти на имуносупресивно лечение или пациенти с имунен дефицит може да се очаква да не бъде постигнат достатъчен имунен отговор (вж. точка 4.4)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Въпреки това, както при всички инактивирани вирусни ваксини, не се очаква ваксинацията с ЕНЖЕРИКС В да доведе до увреждания на плода. ЕНЖЕРИКС В трябва да се прилага по време на бременност само когато е наложително и възможните ползи от ваксинацията 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 в изпитвания за ефект върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ЕНЖЕРИКС В не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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



• Клинични проучвания

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

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

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: ($< 1/10\,000$)

Във всяка категория на честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: лимфаденопатия

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Чести: сънливост

Нечести: замаяност

Редки: парестезия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревни симптоми (като гадене, повръщане, диария, болка в корема).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: уртикария, пруритус, обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: миалгия.

Редки: артралгия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: загуба на апетит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: болка и зачервяване на инжекционното място, умора



Чести: повишена температура ($\geq 37,5$ °C), неразположение, подуване на инжекционното място, реакция на инжекционното място (като уплътнение)
Нечести: грипоподобно заболяване.

Психични нарушения:

Много чести: раздразнителност

• **Постмаркетингово наблюдение**

Нарушения на кръвта и лимфната система

Тромбоцитопения

Нарушения на нервната система

Енцефалит, енцефалопатия, гърчове, парализа, неврит (включително синдром на Гилен-Баре, неврит на очния нерв и множествена склероза), невропатия, хипоестезия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Апнея при недоносени бебета (≤ 28 гестационна седмица) (вж. точка 4.4)

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

Инфекции и инфестации

Менингит

Съдови нарушения

Васкулит, хипотония

Нарушения на имунната система

Анафилаксия, алергични реакции, включително анафилактоидни реакции и наподобяващи серумна болест

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 на:

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: ваксина срещу хепатит В, АТС код: J07BC01

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

Протективна ефикасност

Лица с повишен риск от експозиция на HBV:

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

При здрави лица във високорискова област е установена 95% протективна ефикасност (серумни анти-HBs IgG ≥ 10 mIU/ml) един месец след последната доза ваксина при новородени от HBeAg-положителни майки, имунизирани по схеми на 0, 1, 2 и 12 месец или на 0, 1 и 6 месец без едновременно приложение на хепатит В имуноглобулин (HBIG) при раждането. Едновременно приложение на HBIG и ваксината непосредствено след раждането увеличава протективната ефикасност до 98 %.

На новородени от майки – носителки на вируса на хепатит В (HBsAg-положителни със или без HBeAg), на които не е приложен HBIG при раждането, двадесет години след първичната ваксинация (с 3-дозова или 4-дозова схема) е приложена една провокираща доза Engerix B.

Оценен е процентният дял на лицата с достигната серопротекция преди и след провокиращата доза:

Дял на лицата със серопротекция	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Преди провокацията	72	39	54,2	42,0	66,0
След провокацията	75	74	98,7	92,8	100

N = брой лица с налични резултати

n = брой лица с концентрация равна на или над 10 mIU/ml

% = процент на лицата с концентрация равна на или над 10 mIU/ml

95% CI = 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

ПРЕ = по време на прилагането на провокиращата доза / ПОСТ = един месец след провокиращата доза



Оценен е и анамнестичният отговор в зависимост от серологичния статус преди провокиращата доза:

	Анамнестичен отговор				
				95% CI	
Статус преди провокацията	N	n	%	LL	UL
Лица с < 10 mIU/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Лица с ≥ 10 mIU/ml	39	39	100	91,0	100
Общо	72	70	97,2	90,3	99,7

Стратификация въз основа на най-скорошната точка от времето преди бустерната доза, за която са налични данни:

- лица с <10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата <10 mIU/ml преди провокиращата доза
- лица с ≥10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата ≥10 mIU/ml преди провокиращата доза

Анамнестичният отговор се дефинира като:

- концентрация на анти-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml при лица, които са били серонегативни преди провокиращата доза, или
- поне 4-кратно повишение на концентрацията на анти-HBs антителата при лица, които са били серопозитивни преди провокиращата доза.

N = брой на лицата, за които са налични пре- и постваксинационни резултати

n = брой на лицата с отговор

% = процент на лицата с отговор

95% CI = точен 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

Обща педиатрична популация:

- Процентен дял лица с постигната серопротекция при имунизация на лица на възраст до и на 15 години:

Таблицата по-долу обобщава процентния дял лица със серопротекция (т.е. процентния дял на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml), достигнат по време на клиничните изпитвания с различните схеми, посочени в „Дозировка“:

Популация	Схема	Процентен дял лица със серопротекция
Здрави лица на възраст до и на 15 години	0, 1, 6 месец	на 7-мия месец: ≥ 96 %
	0, 1, 2, 12 месец	на 1-вия месец: 15 % на 3-ия месец: 89 % на 13-ия месец: 95,8 %

Данните, посочени в горната таблица, са получени с ваксини, съдържащи тиомерсал. В две допълнителни клинични изпитвания, проведени със сегашния състав на ЕНЖЕРИКС В, който не съдържа тиомерсал, при здрави деца и



възрастни, постигнатите процентни дялове на лица със серопротекция са подобни на тези при предишните тиомерсал-съдържащи състави на ЕНЖЕРИКС В.

- Персистиране на имунния отговор при лица на възраст от 11 години до и на 15 години:

Дългосрочният имунен отговор е оценен в клинично изпитване при участници, които по време на първичната ваксинация са били на възраст от 11 до 15 години включително. Постигнатият процентен дял лица със серопротекция (т.е. процентният дял на лицата с концентрации на anti-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml) в сравнително изпитване с двете различни дозировки и схеми за имунизация е оценяван до 66 месеца след първата доза от първичната ваксинация и резултатите са представени в таблицата по-долу (кохорта за ефикасност съгласно протокола):

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

*На 7-мия месец 97,3% и 88,8% от лицата на възраст от 11 до 15 години, ваксинирани съответно с ЕНЖЕРИКС В (10 микрограма/0,5 ml) (схема на 0, 1, 6 месец) или ЕНЖЕРИКС В (20 микрограма/1 ml) (схема на 0, 6 месец), достигат концентрации на anti-HBs антителата ≥ 100 mIU/ml. Средногеометричните концентрации (geometric mean concentration, GMC) са били съответно 7 238 mIU/ml и 2 739 mIU/ml.

Всички лица в двете ваксинални групи (N=74) са получили допълнителна доза 72 до 78 месеца след първичната ваксинация. Един месец по-късно при всички лица е установен анамнестичен отговор съответно със 108-кратно (при 2-дозовата схема на първична имунизация) и 95-кратно (при 3-дозовата схема на първична имунизация) повишение на средногеометричната концентрация спрямо определената преди приложението на допълнителната доза и е установено, че са серопротектирани. Тези данни потвърждават, че имунна памет е индуцирана при всички лица, които са отговорили на първичната ваксинация, включително и при тези, които са загубили серопротекцията на 66-ия месец.

- Персистиране на имунния отговор и провокация при лица на възраст от 15 до 16 години, 14 години след първичната ваксинация:

Оценен е процентният дял на лицата със серопротекция преди и след провокираща доза при лица на възраст от 15 до 16 години, ваксинирани с 3 дози ЕНЖЕРИКС В по време на първите две години от живота:



Дял на лицата със серопротекция	N	n	%	95% CI	
				LL	UL
Преди провокацията	292	191	65,4	59,6	70,9
След провокацията	292	286	97,9	95,6	99,2

N = брой лица с налични резултати

n = брой лица с концентрация, равна на или над 10 mIU/ml

% = процент на лицата с концентрация, равна на или над 10 mIU/ml

95% CI = 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

ПРЕДИ = преди прилагането на провокиращата доза / СЛЕД = един месец след провокиращата доза

Оценен е анамнестичният отговор според серологичния статус преди провокацията при лица на възраст от 15 до 16 години, които са ваксинирани с 3 дози ЕНЖЕРИКС В по време на първите две години от живота:

	Анамнестичен отговор				
				95% CI	
Статус преди провокацията	N	n	%	LL	UL
Лица с < 10 mIU/ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Лица с ≥ 10 mIU/ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Общо	291	282	96,9	94,2	98,6

Стратификация въз основа на най-скорошната точка от времето преди бустерната доза, за която са налични данни:

- лица с < 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата < 10 mIU/ml преди провокиращата доза
- лица с ≥ 10 mIU/ml = лица с концентрация на антителата ≥ 10 mIU/ml преди провокиращата доза

Анамнестичният отговор се дефинира като:

- концентрация на анти-HBs антителата ≥ 10 mIU/ml при лица, които са били серонегативни преди провокиращата доза, или
- поне 4-кратно повишение на концентрацията на анти-HBs антителата при лица, които са били серопозитивни преди провокиращата доза.

N = брой на лицата, за които са налични пре- и постваксинационни резултати

n = брой на лицата с отговор

% = процент на лицата с отговор

95% CI = точен 95% доверителен интервал; LL = Долна граница, UL = Горна граница

Процентният дял на лицата с концентрация на anti-HBs антитела ≥ 100 mIU/ml един месец след провокиращата доза, представляващ първичната крайна точка на проучването, е 90,8% (95% CI: 86,8; 93,8). В отговор на провокиращата доза средногеометричната концентрация на anti-HBs антителата се е повишила 156 пъти (от 26,5 на 4134,9 mIU/ml).

Подобни данни за дела на лицата с достигната серопротекция и анамнестичен отговор са получени при лица (N=279) на възраст 12 – 13 години.

- Понижаване честотата на хепатоцелуларен карцином при деца:

Наблюдавана е директна връзка между наличието на хепатит В инфекция и



развитието на хепатоцелуларен карцином. 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

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Данните за стабилност показват, че ЕНЖЕРИКС В е стабилен при температури до 37 °C за 3 дни или до 25 °C за 7 дни. Тези данни са предназначени да напътстват здравните професионалисти само в случай на временно температурно отклонение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml суспензия във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума.

Съдържание на флакона - 1 доза.

По 1 или 100 флакона 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



бистра безцветна надутаечна течност. След разклащане ваксината е леко опалесцираща суспензия.

Преди приложение ваксината трябва да се огледа визуално за наличие на чужди частици и/или промяна във външния вид. В случай, че забележите някое от тези изменения, не прилагайте ваксината.

Цялото съдържание на еднородната опаковка трябва да се изтегли и да се използва веднага.

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. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20000246

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.07.1988 г.
Дата на последно подновяване: 22.02.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2023

