HBVAXPRO 5 Mikrogramm-Injektionssuspension
Hepatitis B-Impfstoff (rDNS)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen, rekombinant (HBsAg)* 5 Mikrogramm Adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphat-Sulfat (0,25 Milligramm Al^{3+})

* hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* (Stamm 2150-2-3)-Hefezellen durch rekombinante DNS- Technologie

Während der Herstellung werden Formaldehyd und Kaliumthiocyanat verwendet; Spuren dieser Stoffe können im Impfstoff vorhanden sein. Siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension

Leicht trübe, weiße Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HBVAXPRO ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus einschließlich aller bekannten Subtypen bei Personen von der Geburt bis zu einem Alter von 15 Jahren, die besonders durch eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus gefährdet sind.

Die Impfung von besonders gefährdeten Risikogruppen sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen durchgeführt werden.

Man geht davon aus, dass eine Impfung mit HBVAXPRO auch gegen Hepatitis D schützt, da Hepatitis D (verursacht durch den Delta-Erreger) ohne eine Hepatitis B-Infektion nicht auftritt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Personen von der Geburt bis zu einem Alter von 15 Jahren: 1 Dosis (0,5 ml) pro Injektion

Grundimmunisierung:

Eine vollständige Grundimmunisierung besteht aus mindestens drei Injektionen. Die beiden folgenden Impfschemata werden empfohlen:

0, 1, 6 Monate: zwei Dosen im Abstand von jeweils einem Monat; eine dritte Dosis 6 Monate nach der ersten Dosis

0, 1, 2, 12 Monate: drei Dosen im Abstand von jeweils einem Monat; eine vierte Dosis 12 Monate nach der ersten Dosis

Es wird empfohlen, den Impfstoff entsprechend den angegebenen Impfschemata zu verabreichen. Kinder, die entsprechend dem beschleunigten Impfschema (0, 1, 2 Monate) geimpft werden, müssen zur Bildung von höheren Antikörperkonzentrationen in Monat 12 eine Auffrischimpfung erhalten.

Auffrischimpfung:

Geimpfte Personen mit intaktem Immunsystem

Derzeit ist nicht bekannt, ob bei gesunden geimpften Personen mit vollständiger Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung erforderlich ist. Einige offizielle Impfprogramme empfehlen jedoch regelmäßige Auffrischimpfungen, die beachtet werden sollten.

Geimpfte Personen mit geschwächtem Immunsystem (z. B. Dialysepatienten, Patienten nach Organtransplantationen, AIDS-Patienten)

Bei geimpften Personen mit einem geschwächten Immunsystem muss die Verabreichung von zusätzlichen Dosen in Betracht gezogen werden, sobald die Antikörperkonzentration gegen das Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (anti-HBsAg) unter 10 I.E./l abfällt.

Wiederholungsimpfung bei Non-Respondern

Wenn Personen, die nach einer vollständigen Grundimmunisierung keine Antikörper bilden, erneut geimpft werden, kommt es bei 15-25 % nach Gabe einer zusätzlichen Dosis und bei 30-50 % nach Gabe von drei zusätzlichen Dosen zu einer ausreichenden Antikörperbildung. Weil es jedoch keine ausreichenden Daten über die Unbedenklichkeit von Hepatitis B-Impfstoffen gibt, wenn mehr als die empfohlene Anzahl von Dosen gegeben werden, wird eine Wiederholungsimpfung nach einer abgeschlossenen Grundimmunisierung nicht routinemäßig empfohlen. Wiederholungsimpfungen sollten bei Personen mit einem hohen Risiko durchgeführt werden; zuvor sollte der Nutzen der Impfung gegen das mögliche Risiko von erhöhten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Spezielle Impfschemata werden empfohlen:

Folgendes Impfschema wird für Neugeborene von Müttern, die Hepatitis B-Virusträger sind, empfohlen

- Eine Dosis Hepatitis B-Immunglobulin unmittelbar nach der Geburt (innerhalb der ersten 24 Stunden).
- Die erste Dosis eines Hepatitis B-Impfstoffs sollte innerhalb von 7 Tagen nach der Geburt gegeben werden; der Impfstoff kann gleichzeitig mit Hepatitis B-Immunglobulin gegeben werden, die Injektionen sollten jedoch an unterschiedlichen Körperstellen erfolgen.

– Weitere Impfungen sollten entsprechend den offiziellen Empfehlungen verabreicht werden.

Folgendes Impfschema wird nach bekannter oder vermuteter Hepatitis B-Virus-Exposition (Verletzungen durch kontaminierte Gegenstände, wie z. B. eine Nadelstichverletzung) empfohlen

– Eine Dosis Hepatitis B-Immunglobulin unmittelbar nach Exposition (innerhalb der ersten 24 Stunden).
– Die erste Dosis eines Hepatitis B-Impfstoffs sollte innerhalb von 7 Tagen nach der Exposition gegeben werden; der Impfstoff kann gleichzeitig mit Hepatitis B-Immunglobulin gegeben werden, die Injektionen sollten jedoch an unterschiedlichen Körperstellen erfolgen.
– Serologische Testung wird auch bei Gabe von möglicherweise erforderlichen weiteren Impfdosen für den Kurz- bzw. Langzeitschutz empfohlen (abhängig vom Serostatus des Patienten).
– Bei nicht oder unvollständig geimpften Personen sollten die erforderlichen Dosen gemäß dem empfohlenen Impfschema verabreicht werden. Das beschleunigte Impfschema, einschließlich einer Auffrischimpfung in Monat 12, kann angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern wird empfohlen, in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels zu impfen. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, in den Delta-Muskel zu impfen.

Der Impfstoff darf nicht intravasal verabreicht werden.

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder bei Personen mit Blutungsneigung kann der Impfstoff ausnahmsweise auch subkutan verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung / vor der Anwendung des Impfstoffs, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

– Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder einen Restbestandteil aus der Herstellung (z. B. Formaldehyd und Kaliumthiocyanat), siehe Abschnitte 6.1 und 2.
– Die Impfung sollte bei Personen mit einer schweren, mit Fieber einhergehenden oder akuten Erkrankung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Impfstoffen, die durch Injektion verabreicht werden, sollten geeignete Behandlungsmaßnahmen für den Fall von seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe des Impfstoffs bereitstehen (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Herstellung werden Formaldehyd und Kaliumthiocyanat verwendet; Spuren dieser Stoffe können im Impfstoff vorhanden sein. Dadurch können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe Abschnitte 2 und 4.8).

Der Gummistopfen des Fläschchens wird aus latexhaltigem, getrocknetem Naturkautschuk hergestellt und kann bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen auslösen.

Bezüglich der Verlaufs- oder Laborkontrolle von immunsupprimierten Personen oder Personen, bei denen bekannt ist oder vermutet wird, dass sie Kontakt mit dem Hepatitis B-Virus hatten, siehe Abschnitt 4.2.

Bei der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 28. Schwangerschaftswoche), insbesondere von solchen mit einer Lungenunreife in der Vorgeschichte, sollte das potenzielle Risiko einer Apnoe berücksichtigt und die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über 48 bis 72 Stunden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Da der Nutzen der Impfung gerade bei dieser Säuglingsgruppe hoch ist, sollte die Impfung Frühgeborenen nicht vorenthalten und auch nicht aufgeschoben werden.

Aufgrund der langen Inkubationszeit einer Hepatitis B ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine nicht erkannte Infektion vorliegt. Der Impfstoff kann in solchen Fällen eine Hepatitis B- Infektion nicht verhindern.

Der Impfstoff schützt nicht vor Infektionen mit anderen Erregern, wie dem Hepatitis A-, Hepatitis C- und Hepatitis E-Virus oder mit sonstigen Erregern, die zu einer Infektion der Leber führen können.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Impfstoff kann wie folgt verabreicht werden:

– gleichzeitig mit Hepatitis B-Immunglobulin an unterschiedlichen Körperstellen
– zur Vervollständigung der Grundimmunisierung oder zur Auffrischimpfung bei Personen, die zuvor mit einem anderen Hepatitis B-Impfstoff geimpft wurden
– gleichzeitig mit anderen Impfstoffen. In diesem Fall sind unterschiedliche Körperstellen und Spritzen zu verwenden.

Die gleichzeitige Verabreichung eines konjugierten Pneumokokken-Impfstoffs (PREVENAR) mit Hepatitis B-Impfstoff gemäß dem 0, 1 und 6 Monats- bzw. dem 0, 1, 2 und 12 Monats-Impfschema wurde nicht ausreichend untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

HBVAXPRO wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

Schwangerschaft:

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von HBVAXPRO während der Schwangerschaft vor. Der Impfstoff sollte während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Stillzeit:

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von HBVAXPRO während der Stillzeit vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist davon auszugehen, dass HBVAXPRO keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen traten an der Injektionsstelle auf: vorübergehende Schmerzhaftigkeit, Erythem, Verhärtung.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen wurden nach der breiten Anwendung des Impfstoffs gemeldet.

Wie bei anderen Hepatitis B-Impfstoffen auch konnte jedoch in vielen Fällen kein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Auftreten der Nebenwirkung hergestellt werden.

Nebenwirkungen	***Häufigkeit***
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Lokalreaktionen (Injektionsstelle): vorübergehende Schmerzhaftigkeit, Rötung, Verhärtung	Häufig (>1/100, <1/10)
Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie, Lymphadenopathie	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems	
Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, Panarteriitis nodosa	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Nervensystems	
Parästhesien, Lähmungserscheinungen (einschließlich Bell'sche Parese, Fazialisparese), periphere Neuropathien (Polyradikuloneuritis, Guillain-Barré-Syndrom), Neuritis (einschließlich Optikusneuritis), Myelitis (einschließlich transverser Myelitis), Enzephalitis, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Verschlechterung einer bestehenden Multiplen Sklerose, Multiple Sklerose, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Benommenheit, Synkopen	Sehr selten (<1/10.000)
Augenerkrankungen	
Uveitis	Sehr selten (<1/10.000)
Gefäßerkrankungen	
Blutdruckabfall, Vaskulitis	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Bronchospasmus-ähnliche Symptome	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen	Sehr selten (<1/10.000)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Angioödem, Ekzem	Sehr selten (<1/10.000)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Schmerzen in der Extremität, in die geimpft wurde	Sehr selten (<1/10.000)
Untersuchungen	
Anstieg der Leberenzyme	Sehr selten (<1/10.000)

Weitere spezielle Personenkreise

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde berichtet, dass HBVAXPRO in höherer Dosierung als empfohlen verabreicht wurde.

Im Allgemeinen war das Nebenwirkungsprofil von HBVAXPRO bei Überdosierung vergleichbar mit dem bei empfohlener Dosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Infektivum, ATC-Code: J07BC01

Der Impfstoff löst die Bildung von spezifischen humoralen Antikörpern gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (anti-HBsAg) aus. Eine Antikörperkonzentration gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (anti-HBsAg) von mindestens 10 I.E./l, gemessen ein bis zwei Monate nach der letzten Impfdosis, korreliert mit der Schutzwirkung vor Infektionen mit dem Hepatitis B-Virus.

In klinischen Studien konnten bei 96 % von 1.497 gesunden Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen nach der Gabe von 3 Dosen einer früheren Formulierung des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffs von Merck schützende Antikörper gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (anti-HBsAg) nachgewiesen werden (≥ 10 I.E./l). In zwei Studien mit Kleinkindern, die nach unterschiedlichen Impfschemata und gleichzeitig mit anderen Impfstoffen geimpft wurden, entwickelten jeweils 97,5 % bzw. 97,2 % der Kinder schützende Antikörperkonzentrationen; die geometrischen Mittelwerte lagen jeweils bei 214 bzw. 297 I.E./l.

Die Schutzwirkung einer Dosis Hepatitis B-Immunglobulin bei Geburt und der anschließenden Gabe von 3 Dosen einer früheren Formulierung des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffs von Merck wurde für Neugeborene von Müttern nachgewiesen, die sowohl auf das Oberflächen- (HBsAg) als auch auf das e-Antigen (HBeAg) des Hepatitis B-Virus positiv sind. Im Vergleich zu Infektionsraten mit unbehandelten historischen Kontrollen betrug die geschätzte Effektivität gegen eine chronische Hepatitis B-Infektion bei 130 geimpften Kleinkindern 95 %.

Es ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung einer früheren Formulierung des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffs von Merck bei gesunden geimpften Personen anhält; jedoch zeigten Untersuchungen an einer Gruppe von 3.000 Risikopersonen, die mit einem ähnlichen, aus Plasma hergestellten Impfstoff geimpft waren, dass keine dieser Personen im Beobachtungszeitraum von 5 bis 9 Jahren an einer klinisch manifesten Hepatitis B-Infektion erkrankte.

Das Vorhandensein eines durch die Impfung ausgelösten immunologischen Gedächtnisses für das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (HBsAg) wurde außerdem durch eine anamnestische Antikörperantwort auf eine Auffrischimpfung mit einer früheren Hepatitis B-Impfstoff-Formulierung nachgewiesen. Wie bei anderen Hepatitis B-Impfstoffen auch ist derzeit nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung bei gesunden Geimpften andauert. Außer der 12-Monats-Auffrischimpfung des beschleunigten Impfschemas (0, 1, 2 Monate) ist die Notwendigkeit weiterer Auffrischimpfungen noch nicht geklärt.

Reduzierung des Risikos, an einem Leberzellkarzinom zu erkranken

Die Erkrankung an einem Leberzellkarzinom ist eine schwere Komplikation einer Hepatitis B- Infektion. In Studien konnte der Zusammenhang zwischen einer chronischen Hepatitis B-Infektion und dem Auftreten eines Leberzellkarzinoms nachgewiesen werden; 80 % der Leberzellkarzinome werden durch eine Hepatitis B-Infektion hervorgerufen. Somit ist der Hepatitis B-Impfstoff der erste Impfstoff, der eine Krebserkrankung verhindert, da die Impfung vor dem Auftreten eines primären Leberzellkarzinoms schützen kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche zu Embryotoxizität und Teratogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumtetraborat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (graues Butylgummi) und Aluminiumsiegel mit Plastik-Flip-off-Verschluss. Packungsgrößen: 1x1 und 10x1 Dosis

0,5 ml Suspension in einem Fläschchen (Glas) mit einem Stopfen (graues Butylgummi) und Aluminiumsiegel mit Plastik-Flip-off-Verschluss zusammen mit einer leeren sterilen Injektionsspritze mit Kanüle. Packungs-

größe: 1x1 Dosis
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor Verabreichung visuell auf Ausfällungen oder Verfärbungen untersucht werden. Gegebenenfalls sollte der Impfstoff nicht verabreicht werden.
Vor Gebrauch sollte das Fläschchen gut geschüttelt werden.
Nach Durchstechen des Fläschchens den Impfstoff in die Fertigspritze aufziehen und umgehend anwenden; das Fläschchen muss sachgerecht entsorgt werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

SANOFI PASTEUR MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Frankreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/01/183/001, 018-019

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. April 2001 / 27. April 2011

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.