

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HBVAXPRO® 5 Mikrogramm,
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
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 Aluminiumhydroxy-
phosphat-Sulfat (0,25 Milligramm Al³⁺)

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

Während der Herstellung werden Formalde-
hyd und Kaliumthiocyanat verwendet; Spu-
ren dieser Stoffe können im Impfstoff vor-
handen sein. Siehe Abschnitte 4.3, 4.4
und 4.8.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Leicht trübe, weiße Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HBVAXPRO ist indiziert zur aktiven Immuni-
sierung gegen eine Infektion mit dem Hepa-
titis 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 gefähr-
deten Risikogruppen sollte entspre-
chend den offiziellen Impfempfehlun-
gen 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

Dosierung

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

Grundimmunisierung:

Eine vollständige Grundimmunisierung be-
steht 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 Mo-
nate 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 entspre-
chend den angegebenen Impfschemata zu
verabreichen. Kinder, die entsprechend dem
beschleunigten Impfschema (0, 1, 2 Monate)
geimpft werden, müssen zur Bildung von
höheren Antikörperkonzentrationen in Mo-
nat 12 eine Auffrischimpfung erhalten.

Auffrischimpfung:

Geimpfte Personen mit intaktem Immun-
system

Derzeit ist nicht bekannt, ob bei gesun-
den geimpften Personen mit vollständiger
Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung
erforderlich ist. Einige offizielle Impfprogra-
me empfehlen jedoch regelmäßige Auf-
frischimpfungen, die beachtet werden soll-
ten.

Geimpfte Personen mit geschwächtem Im-
munsystem (z. B. Dialysepatienten, Patien-
ten nach Organtransplantationen, AIDS-
Patienten)

Bei geimpften Personen mit einem ge-
schwächten Immunsystem muss die Ver-
abreichung von zusätzlichen Dosen in Be-
tracht gezogen werden, sobald die Antikör-
perkonzentration gegen das Hepatitis B-Vi-
rus-Oberflächenantigen (anti-HBsAg) unter
10 I.E./l abfällt.

Wiederholungsimpfung bei Non-Respon-
dern

Wenn Personen, die nach einer vollständi-
gen 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 ausrei-
chenden Antikörperbildung. Weil es jedoch
keine ausreichenden Daten über die Unbe-
denklichkeit von Hepatitis B-Impfstoffen gibt,
wenn mehr als die empfohlene Anzahl von
Dosen gegeben werden, wird eine Wieder-
holungsimpfung nach einer abgeschlosse-
nen Grundimmunisierung nicht routinemä-
ßig empfohlen. Wiederholungsimpfungen
sollten bei Personen mit einem hohen Risiko
durchgeführt werden; zuvor sollte der Nut-
zen der Impfung gegen das mögliche Risiko
von erhöhten lokalen oder systemischen
Nebenwirkungen abgewogen werden.

Spezielle Impfschemata werden empfo-
hlen:

**Folgendes Impfschema wird für Neu-
geborene von Müttern, die Hepatitis B-
Virus-Träger sind, empfohlen**

- Eine Dosis Hepatitis B-Immunglobulin
unmittelbar nach der Geburt (innerhalb
der ersten 24 Stunden).
- Die erste Dosis eines Hepatitis B-Impf-
stoffs sollte innerhalb von 7 Tagen nach
der Geburt gegeben werden; der Impf-
stoff kann gleichzeitig mit Hepatitis B-Im-
munglobulin gegeben werden, die Injek-
tionen sollten jedoch an unterschiedli-
chen Körperstellen erfolgen.
- Weitere Impfungen sollten entsprechend
den offiziellen Empfehlungen verabreicht
werden.

**Folgendes Impfschema wird nach be-
kannter 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-Impf-
stoffs sollte innerhalb von 7 Tagen nach
der Exposition gegeben werden; der
Impfstoff kann gleichzeitig mit Hepati-

tis B-Immunglobulin gegeben werden,
die Injektionen sollten jedoch an unter-
schiedlichen Körperstellen erfolgen.

- Serologische Testung wird auch bei Ga-
be 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 Do-
sen gemäß dem empfohlenen Impfsche-
ma verabreicht werden. Das beschleu-
nigte Impfschema, einschließlich einer
Auffrischimpfung in Monat 12, kann an-
gewendet 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 subku-
tan 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 Her-
stellung (z. B. Formaldehyd und Kalium-
thiocyanat), 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 Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Impfstoffen, die durch Injektion
verabreicht werden, sollten geeignete Be-
handlungsmaßnahmen für den Fall von sel-
tenen anaphylaktischen Reaktionen nach
Gabe des Impfstoffs bereitstehen (siehe Ab-
schnitt 4.8).

Während der Herstellung werden Formalde-
hyd und Kaliumthiocyanat verwendet; Spu-
ren dieser Stoffe können im Impfstoff vor-
handen sein. Dadurch können Überemp-
findlichkeitsreaktionen auftreten (siehe Ab-
schnitte 2 und 4.8).

Der Kolbenstopfen und die Verschlusskap-
pe der Fertigspritze werden aus latexhalti-
gem, getrocknetem Naturkautschuk herge-
stellt und können bei latexempfindlichen
Personen allergische Reaktionen auslösen.

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

Bei der Grundimmunisierung von sehr un-
reifen Frühgeborenen (Geburt ≤ 28. Schwan-
gerschaftswoche), insbesondere von sol-
chen mit einer Lungenunreife in der Vorge-

schichte, 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 Verkehrs-

tüchtigkeit 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.

Siehe Tabelle

c. Weitere spezielle Personenkreise

Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt \leq 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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
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

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 Knochenkrankungen	
Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Schmerzen in der Extremität, in die geimpft wurde	Sehr selten ($< 1/10.000$)
Untersuchungen	
Anstieg der Leberenzyme	Sehr selten ($< 1/10.000$)

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 anamnestic 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 einer Fertigspritze (Glas) ohne Kanüle und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1, 10 × 1, 20 × 1 und 50 × 1 Dosis
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit einer beigegepackten Kanüle und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis
0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit zwei beigegepackten Kanülen und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1, 10 × 1, 20 × 1 und 50 × 1 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 die Spritze gut geschüttelt werden.

Die Spritze in einer Hand halten, mit der anderen die Kanüle im Uhrzeigersinn aufdrehen, bis sie fest mit der Spritze verbunden ist.

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(N)

EU/1/01/183/004
EU/1/01/183/005
EU/1/01/183/020
EU/1/01/183/021
EU/1/01/183/022
EU/1/01/183/023
EU/1/01/183/024
EU/1/01/183/025
EU/1/01/183/030
EU/1/01/183/031

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.04.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
27.04.2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt