

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HBVAXPRO® 10 Mikrogramm,  
Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Hepatitis B-Impfstoff (rDNS)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (1 ml) enthält:  
Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen, re-  
kombinant (HBsAg)\* 10 Mikrogramm  
Adsorbiert an amorphes Aluminiumhydro-  
xyphosphat-Sulfat (0,50 Milligramm Al<sup>3+</sup>)

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile 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 ab 16 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 Impfempfeh-  
lungen 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 ab 16 Jahren: 1 Dosis (1 ml) pro  
Injektion

#### Grundimmunisierung:

Eine vollständige Grundimmunisierung be-  
steht aus mindestens drei Injektionen.

Die beiden folgenden Impfschemata wer-  
den 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. Geimpfte Personen, die ent-  
sprechend dem beschleunigten Impfsche-

ma (0, 1, 2 Monate) geimpft werden, müssen  
zur Bildung von höheren Antikörperkonzen-  
trationen in Monat 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 Impfprogram-  
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-Pa-  
tienten)

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.

Folgendes Impfschema wird nach bekann-  
ter oder vermuteter Hepatitis B-Virus-Expo-  
sition (Verletzungen durch kontaminierte Ge-  
genstände, wie z. B. eine Nadelstichverlet-  
zung) 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 un-  
terschiedlichen 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.

### Anwendung bei Personen unter 16 Jah- ren

HBVAXPRO 10 Mikrogramm ist für diese  
pädiatrische Altersgruppe nicht indiziert.  
Für die Verabreichung an Personen von der  
Geburt bis zu einem Alter von 15 Jahren ist  
HBVAXPRO 5 Mikrogramm die geeignete  
Stärke.

### Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht.

Bei Erwachsenen 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.

Eine Reihe von Faktoren kann zu einer  
abgeschwächten Immunantwort auf Hepati-  
tis B-Impfstoffe führen. Zu diesen Faktoren  
gehören ein höheres Lebensalter, männli-  
ches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, Art

der Anwendung und einige chronische Grunderkrankungen. Eine serologische Bestimmung der Antikörper sollte bei Personen in Erwägung gezogen werden, die möglicherweise nach einer abgeschlossenen Grundimmunisierung mit HBVAXPRO keine schützenden Antikörper bilden. Die Verabreichung von weiteren Dosen muss möglicherweise für Personen, die keine oder nur eine unzureichende Immunantwort nach einer abgeschlossenen Grundimmunisierung besitzen, in Erwägung gezogen 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.

#### 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.

Siehe Tabelle

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](http://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

Der Impfstoff löst die Bildung von spezifischen humoralen Antikörpern gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (anti-HBsAg) aus. Eine Antikörperkonzentra-

Nebenwirkungen	Häufigkeit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Lokalreaktionen (Injektionsstelle): vorübergehende Schmerzhaftigkeit, Rötung, Verhärtung	Häufig (> 1/100, < 1/10)
Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Thrombozytopenie, Lymphadenopathie	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, Panarteriitis nodosa	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Parästhesien, Lähmungserscheinungen (einschließlich Bell'sche Paresse, 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)
<b>Augenerkrankungen</b>	
Uveitis	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Blutdruckabfall, Vaskulitis	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Bronchospasmus-ähnliche Symptome	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Angioödem, Ekzem	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Schmerzen in der Extremität, in die geimpft wurde	Sehr selten (< 1/10.000)
<b>Untersuchungen</b>	
Anstieg der Leberenzyme	Sehr selten (< 1/10.000)

tion 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 nachgewiesen werden ( $\geq 10$  I.E./l). In zwei Studien mit älteren Jugendlichen und Erwachsenen entwickelten 95,6 bis 97,5 % der Geimpften schützende Antikörperkonzentrationen; die geometrischen Mittelwerte lagen zwischen 535 und 793 I.E./l.

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 anamnestiche Antikörperantwort auf eine Auffrischimpfung mit einer früheren Hepatitis B-Impfstoff-Formulierung bei gesunden Erwachsenen 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**

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) ohne Kanüle und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit einer beigegepackten Kanüle und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis

1 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas) mit zwei beigegepackten Kanülen und mit einem Stopfen (graues Chlorobutyl). Packungsgrößen: 1 × 1, 10 × 1 und 20 × 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**

SANOPI PASTEUR MSD SNC  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/183/011  
EU/1/01/183/013  
EU/1/01/183/026  
EU/1/01/183/027  
EU/1/01/183/028  
EU/1/01/183/029  
EU/1/01/183/032

## **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