



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fendrix, Injektionssuspension
Hepatitis-B (rDNA)-Impfstoff (adjuvantiert, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Hepatitis-B-Oberflächen-
antigen ^{1,2,3} 20 Mikrogramm

¹ als Adjuvans dient AS04C. Dieses enthält:
3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A
(MPL)² 50 Mikrogramm

² adsorbiert an Aluminiumphosphat (Gesamt: 0,5 Milligramm Al³⁺)

³ hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Trübe, weiße Suspension. Bei Lagerung kann sich ein feiner, weißer Bodensatz mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fendrix dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis B, verursacht durch Viren (HBV) aller bekannten Subtypen, bei Personen ab dem vollendeten 15. Lebensjahr, die an einer Niereninsuffizienz leiden (einschließlich Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung:

Die Grundimmunisierung besteht aus 4 einzelnen Dosen von jeweils 0,5 ml, die nach dem folgenden Impfschema verabreicht werden: Nach der ersten Dosis folgen die weiteren Dosen jeweils 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfung.

Einmal begonnen, sollte die Grundimmunisierung im Impfschema 0-1-2-6 Monate mit Fendrix und nicht mit einem anderen kommerziell verfügbaren HBV-Impfstoff weitergeführt werden.

Auffrisch(Booster-)impfung:

Da Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten ein besonderes Hepatitis-B-Infektionsrisiko und ein höheres Risiko für eine chronische Verlaufsform haben, ist es ratsam, vorbeugend eine Auffrischimpfung zu verabreichen, um einen schützenden Antikörperspiegel, wie er durch nationale Empfehlungen und Richtlinien definiert wird, zu gewährleisten.

Fendrix kann als Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung mit Fendrix oder mit einem anderen kommerziell verfügbaren rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff verabreicht werden.

Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder vermuteter HBV-Exposition:

Daten zur simultanen Gabe von Fendrix und spezifischem Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIg) sind nicht verfügbar. Jedoch kann, soweit dies bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z. B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle/Nadel) notwendig erscheint, die erste Dosis Fendrix gleichzeitig mit HBIg verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fendrix bei Kindern im Alter von unter 15 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Fendrix sollte intramuskulär in die Region des M. deltoideus (Deltamuskel) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeitsreaktion nach einer vorangegangenen Impfung mit anderen Hepatitis-B-Impfstoffen.

Die Impfung mit Fendrix sollte bei Personen, die an einer akuten, schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ein banaler Infekt, wie z. B. eine Erkältung, stellt jedoch keine Kontraindikation für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Bedingt durch die lange Inkubationszeit der Hepatitis B ist es möglich, dass Personen bereits zum Zeitpunkt der Impfung infiziert waren. In solchen Fällen ist es möglich, dass die Impfung eine Hepatitis B nicht verhindern kann.

Der Impfstoff verhindert keine durch andere Viren verursachte Erkrankungen, z. B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E oder Erkrankungen durch andere Erreger, die als Ursache von Leberinfektionen bekannt sind.

Wie bei jedem Impfstoff kann es sein, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

Es wurde eine Reihe von Faktoren beobachtet, die die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe verringern. Zu diesen Faktoren gehören: höheres Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, die Art und Weise der Verabreichung des Impfstoffes und einige vorbestehende chronische Erkrankungen. Bei den Personen, bei denen das Risiko besteht, dass keine Seroprotektion nach Abschluss des vollständigen Impfschemas von Fendrix erreicht wird, sollte eine serologische Überprüfung in Betracht gezogen werden. Bei Personen, die

keine oder eine nicht ausreichende Immunantwort nach erfolgter vollständiger Impfung zeigen, sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen erwogen werden.

Da eine Injektion in die Glutealmuskulatur zu einer schwächeren Immunantwort führen kann, sollte diese Injektionsstelle vermieden werden.

Fendrix darf unter keinen Umständen intradermal oder intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion sowie Hepatitis-C-Virus-Träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Impfung kann empfohlen werden, weil die Hepatitis B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann. Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden.

Besonders bei Jugendlichen kann es als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion nach oder sogar vor einer Impfung zu einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese kann während der Erholungsphase von verschiedenen neurologischen Symptomen wie vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig, Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von Fendrix mit anderen Impfstoffen oder mit spezifischem Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIg) sind nicht verfügbar. Soweit eine gleichzeitige Verabreichung mit einem spezifischen Immunglobulin als notwendig erachtet wird, sind die Injektionen an separaten Körperstellen vorzunehmen. Da keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung dieses Impfstoffes mit anderen Impfstoffen verfügbar sind, sollten mindestens 2 bis 3 Wochen zwischen den Impfungen liegen.

Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder Patienten mit geschwächtem Immunsystem wird möglicherweise keine ausreichende Immunantwort erzielt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fendrix bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen nicht auf einen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaftsverlauf, Embryonal-/Fötalentwicklung, Geburtsverlauf oder postnatale Entwicklung hin.

Die Entscheidung einer Verabreichung während der Schwangerschaft ist unter Abwägung der zu erwartenden Vorteile einer Impfung und der möglichen Risiken für den Fötus zu treffen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fendrix bei stillenden Frauen vor. In einer Reproduktionsstudie bei Tieren, die auch

die postnatale Periode bis hin zur Entwöhnung der Jungtiere umfasste (siehe Abschnitt 5.3), konnten keine nachteiligen Einflüsse auf die Jungtierentwicklung festgestellt werden. Eine Impfung sollte nur dann erfolgen, wenn das Ergebnis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung den zu erwartenden Vorteil einer Impfung für die Mutter gegenüber die durch die Impfung verursachten möglichen Risiken für den Säugling überwiegen lässt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität vor.

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

Fendrix hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Der Auswertung zur Reaktogenität des Impfstoffes lagen die Ergebnisse klinischer Studien nach Verabreichung von 2.476 Fendrix-Dosen an 82 Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten, sowie an 713 gesunde Personen im Alter von 15 Jahren und darüber zugrunde.

Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten

Das Reaktogenitätsprofil von Fendrix nach Impfung von 82 Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten war vergleichbar mit dem, das bei gesunden Impfungen beobachtet wurde.

Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Rahmen einer klinischen Studie nach Grundimmunisierung mit Fendrix beobachtet wurden und deren Zusammenhang mit der Impfung als möglich oder vermutlich möglich eingestuft wurde, sind im Folgenden nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)

Daten aus klinischen Prüfungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Müdigkeit, Schmerzen

Häufig: Fieber, Schwellung an der Injektionsstelle, Rötung

Spontan berichtete, gelegentlich auftretende Nebenwirkungen, deren kausaler Zusammenhang mit der Impfung als zumin-

dest möglich angegeben wurde, waren Schüttelfrost, weitere Reaktionen an der Injektionsstelle sowie makulo-papulöser Hautausschlag.

Gesunde Personen

Das Reaktogenitätsprofil von Fendrix an gesunden Impfungen war vergleichbar mit dem an Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten beobachteten.

In einer umfangreichen doppelblind-randomisierten Vergleichsstudie wurden gesunden Personen entweder drei Dosen Fendrix (n = 713) als Grundimmunisierung oder ein kommerziell verfügbarer Hepatitis-B-Impfstoff (n = 238) nach dem 0-1-2 Monate-Schema verabreicht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle.

Die Impfung mit Fendrix führte häufiger zu vorübergehenden Lokalbeschwerden als mit dem Vergleichsimpfstoff, wobei Schmerzen an der Injektionsstelle die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war. Allgemeinreaktionen wurden jedoch in vergleichbarer Häufigkeit in beiden Gruppen beobachtet.

Nebenwirkungen, die in einer klinischen Studie nach Grundimmunisierung mit Fendrix gemeldet wurden und deren Zusammenhang mit der Impfung zumindest als möglich eingestuft wurde, sind im Folgenden nach ihrer Häufigkeit aufgeführt:

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Selten: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Gastrointestinale Beschwerden

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Selten: Sehnenentzündung, Rückenschmerzen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Selten: Virusinfektion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schwellung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Schmerzen, Rötung

Häufig: Fieber

Gelegentlich: andere Reaktionen an der Injektionsstelle

Selten: Schüttelfrost, Hitzewallungen, Durst, Asthenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Allergien

Psychiatrische Erkrankungen:

Selten: Unruhe

Weder eine Zunahme in der Häufigkeit noch in der Schwere dieser Nebenwirkungen wurde mit zunehmender Anzahl der verabreichten Impfdosen beobachtet.

Eine Zunahme der Reaktogenität nach der Auffrischimpfung im Vergleich zu den Impfungen der Grundimmunisierung konnte nicht beobachtet werden.

• Erfahrungen mit Hepatitis-B-Impfstoffen:
Nach breiter Anwendung von Hepatitis-B-Impfstoffen ist in sehr seltenen Fällen über

Synkope, Lähmung, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Optikusatinitis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis und Krampfanfällen berichtet worden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung konnte nicht gesichert werden.

Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit wurden ebenfalls sehr selten bei Hepatitis-B-Impfstoffen berichtet.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Daten zur Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Hepatitis-Impfstoffe, ATC-Code J07BC01.

Fendrix induziert die Bildung humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 mIU/ml korreliert mit einem Schutz vor einer HBV-Erkrankung.

Es kann erwartet werden, dass eine Hepatitis-D-Erkrankung ebenfalls durch Immunisierung mit Fendrix vermieden wird, da die Hepatitis-D-Erkrankung (verursacht durch das Delta-Agens) ohne Hepatitis-B-Infektion nicht vorkommt.

Immunologische Daten

Bei Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten:

In einer vergleichenden klinischen Studie mit 165 Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten (im Alter von 15 Jahren und älter) konnten einen Monat nach der dritten Impfung (d. h. im Monat 3) schützende, humorale Antikörperkonzentrationen (Anti-HBs-Antikörper ≥ 10 mIU/ml) bei 74,4% der Probanden (n = 82), die mit Fendrix geimpft worden waren, nachgewiesen werden; im Vergleich dazu lag die Rate in der Kontrollgruppe (n = 83), die die doppelte Dosis des kommerziellen Hepatitis-B-Impfstoffes erhalten hatte, bei 52,4%.

Zum Monat 3 lagen die geometrischen Mittelwerte (GMT) in der Fendrix-Gruppe bei 223,0 mIU/ml und in der Kontrollgruppe bei 50,1 mIU/ml; 41,0% der Fendrix-Gruppe im Vergleich zu 15,9% der Kontrollgruppe



erreichten Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen ≥ 100 mIU/ml.

Nach Beendigung der Impfschritte nach dem Vier-Dosen-Impfschema (d. h. im Monat 7) zeigten 90,9% der Fendrix-Gruppe eine Seroprotektion (≥ 10 mIU/ml) im Vergleich zu 84,4% einer Kontrollgruppe.

Zum Monat 7 lagen die geometrischen Mittelwerte (GMT) in der Fendrix-Gruppe bei 3.559,2 mIU/ml und in der Kontrollgruppe bei 933,0 mIU/ml; 83,1% der Fendrix-Gruppe im Vergleich zu 67,5% der Kontrollgruppe erreichten Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen von ≥ 100 mIU/ml.

Antikörperpersistenz

Bei Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten:

Eine Persistenz der Anti-HBs-Antikörper konnte bei den Prähämodialyse- und Hämodialysepatienten, die nach dem 0-1-2-6-Monate Schema geimpft wurden, für mindestens 36 Monate nachgewiesen werden. Zum Monat 36 hatten 80,4% der Impflinge in der Fendrix-Gruppe schützende Antikörperkonzentrationen (Anti-HBs-Antikörper ≥ 10 mIU/ml), während es in der Kontrollgruppe 51,3% der Probanden waren.

Die GMT lagen zum Monat 36 in der Fendrix-Gruppe bei 154,1 mIU/ml, in der Kontrollgruppe bei 111,9 mIU/ml; 58,7% der Impflinge in der Fendrix-Gruppe und 38,5% in der Kontrollgruppe hatten Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen ≥ 100 mIU/ml.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Eigenschaften von Fendrix oder MPL allein sind beim Menschen nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse konventioneller präklinischer Studien zur akuten und chronischen Toxizität, zur kardiovaskulären und respiratorischen Sicherheitspharmakologie sowie zur Reproduktionstoxizität einschließlich Trächtigkeit, peri- und postnatale Entwicklungsphase der Jungtiere bis hin zur Entwöhnung deuten nicht auf eine besondere Gefährdung des Menschen hin (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Für das Adjuvans siehe Abschnitt 2.

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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (aus Butyl), mit oder ohne separate(r) Nadel/Kanüle in Packungsgrößen zu 1 oder ohne Nadeln/Kanülen in einer Packungsgröße zu 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Lagerung kann sich ein feiner, weißer Bodensatz mit einem klaren, farblosen Überstand bilden.

Vor der Anwendung ist das Behältnis mit dem Impfstoff gut zu schütteln, bis eine leicht milchige, weiße Suspension entsteht.

Das Behältnis mit dem Impfstoff ist vor und nach dem Schütteln per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder physikalisch sichtbare Veränderungen zu untersuchen. Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn solche Veränderungen beobachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/0299/001
EU/1/04/0299/002
EU/1/04/0299/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Februar 2005

Datum der letzten Verlängerung:
10. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖßEN

EU/1/04/0299/002

1 Fertigspritze (ohne Nadel)

PAE 19244

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt