

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Engerix®-B Erwachsene 20 Mikrogramm/1,0 ml

Suspension zur Injektion in einer Durchstechflasche oder in einer Fertigspritze
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1,0 ml) enthält:
Hepatitis-B-Oberflächenantigen^{1,2} 20 Mikrogramm

¹ adsorbiert an Aluminiumhydroxid
Gesamt: 0,50 Milligramm Al³⁺
² hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-Technologie

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Durchstechflasche oder in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Engerix-B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B-Viren (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen zu entnehmen (STIKO*).

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Eine Impfstoffdosis zu 20 µg HBsAg (Engerix-B Erwachsene) ist für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr bestimmt.

Eine Impfstoffdosis zu 10 µg HBsAg (Engerix-B Kinder) ist für Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 16. Lebensjahr bestimmt.

Wenn das Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion während der Immunisierung gering ist und die Einhaltung des kompletten Impfplans sicher gestellt ist, kann bei Kindern und Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr auch die 20 µg-HBsAg-Dosierung (Engerix-B Erwachsene) mit einem 2-Dosis-Schema verwendet werden (siehe unten und Abschnitt 5.1).

Grundimmunisierung

– Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

1. Das Impfschema mit Impfungen im Monat 0, 1, 6 führt zu hohen Antikörperkonzentrationen und zu einem in der Regel optimalen Schutz im Monat 7.
2. Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Aufbau des Impfschutzes und lässt eine bessere Einhaltung des Impfplans erwarten. Da die Antikörperkonzentration nach der dritten Dosis niedriger als nach dem 0-1-6-Monate-Impfschema ist, sollte eine vierte Dosis nach 12 Monaten gegeben werden, um einen Langzeitschutz zu induzieren.

– Erwachsene ab dem vollendeten 18. Lebensjahr

In Ausnahmefällen, in denen ein rascher Impfschutz notwendig ist, z. B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die Immunisierung gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine vierte Impfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen.

– Kinder und Jugendliche vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr

Die 20 µg-HBsAg-Dosierung (Engerix-B Erwachsene) kann bei Kindern und Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr mit einem 2-Dosis-Impfschema (0, 6 Monate) verabreicht werden. Jedoch wird in diesem Fall ein Schutz gegen eine Hepatitis-B-Infektion erst nach der zweiten Dosis erreicht (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollte dieses Impfschema nur angewendet werden, wenn das Risiko für eine Hepatitis-B-Infektion während der Immunisierung gering ist und eine Einhaltung des kompletten Impfplans sicher gestellt ist. Wenn nicht beide Bedingungen gewährleistet sind (z. B. Hämodialyse-Patienten, Reisende in endemische Gebiete und enger Kontakt zu infizierten Personen), sollte das 3-Dosis-Impfschema oder das beschleunigte Impfschema mit Engerix-B Kinder angewendet werden.

– Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten ab dem vollendeten 16. Lebensjahr

Die Grundimmunisierung für Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten besteht aus vier Impfdosen zu 40 µg (2 × 20 µg) (Impfschema: 0, 1, 2, 6 Monate). Das Immunisierungsschema sollte gegebenenfalls modifiziert werden, um sicher zu stellen, dass eine schützende HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 I.E./l erhalten bleibt.

– Bekannte oder vermutete HBV-Exposition
Nach erfolgter HBV-Exposition (z. B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Nadel) kann die erste Dosis Engerix-B gleichzeitig mit Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) verabreicht werden; allerdings müssen die In-

jektionen an separaten Stellen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0, 1, 2, 12 Monate) anzuwenden.

Diese Impfschemata können den nationalen Impfempfehlungen (STIKO**) angepasst werden.

Auffrischdosis

Nach aktuellen Daten ist eine Auffrischdosis bei immunkompetenten Personen, die auf eine vollständige Grundimmunisierung geantwortet haben, bislang nicht notwendig. Jedoch sollte bei immunsupprimierten Personen (z. B. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Hämodialyse-Patienten, HIV-positive Patienten) eine Auffrischdosis verabreicht werden, um eine schützende HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 I.E./l aufrecht zu erhalten. Bei diesen Personen wird ein serologischer Test alle 6 bis 12 Monate empfohlen.

Nationale Empfehlungen zur Auffrischimpfung sollten beachtet werden.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe unter Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Art der Anwendung

Engerix-B sollte bei Erwachsenen und Kindern intramuskulär verabreicht werden, bevorzugt in die Region des M. deltoideus (Deltamuskel).

Bei Patienten mit Thrombozytopenie oder starker Blutungsneigung kann der Impfstoff ausnahmsweise auch subkutan injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Engerix-B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit Engerix-B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Engerix-B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Banale Infekte stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bedingt durch die lange Inkubationszeit der Hepatitis-B-Infektion ist es möglich, dass eine unerkannte Infektion bereits zum Zeitpunkt der Impfung vorliegt. In solchen Fällen ist es möglich, dass eine Impfung eine Hepatitis-B-Erkrankung nicht verhindern kann.

Die Impfung mit Engerix-B schützt nicht gegen Infektionen der Leber, die durch andere Erreger verursacht werden, wie z. B. Hepatitis-A-, Hepatitis-C- und Hepatitis-E-Viren.

* STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) Empfehlungen vom Juli 2008

** STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) Empfehlungen vom Juli 2008

Wie bei jedem Impfstoff besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort aufgebaut wird.

Es wurde eine Reihe von Faktoren beobachtet, die die Ansprechrate auf Hepatitis-B-Impfstoffe verringern. Zu diesen Faktoren gehören: höheres Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, die intragluteale oder intradermale Verabreichung des Impfstoffes und einige chronische Erkrankungen. Bei Personen, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, dass nach vollständigem Impfschema mit Engerix-B Erwachsene keine Seroprotektion erreicht wird, sollte eine serologische Überprüfung der Antikörperkonzentration in Betracht gezogen werden. Bei Personen, die keine oder eine nicht ausreichende Immunantwort nach erfolgter vollständiger Immunisierung zeigen, sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen 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 Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann. Der Arzt sollte daher über eine Hepatitis-B-Impfung individuell entscheiden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränktem Immunsystem ist es möglich, dass nach der Grundimmunisierung keine ausreichende HBs-Antikörperkonzentration erzielt wird und dass dieser Personengruppe eventuell zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen.

Die Impfung sollte nicht in die Glutealmuskulatur oder intradermal verabreicht werden, da dies zu einer schwächeren Immunantwort führen kann.

Engerix-B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende medizinische Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Engerix-B und einer Standarddosis von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) führt nicht zu einer niedrigeren HBs-Antikörperkonzentration, vorausgesetzt, die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

Engerix-B Erwachsene kann gleichzeitig mit BCG-, Hepatitis-A-, Polio-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Diphtherie- und/oder Tetanus-Impfstoffen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung mehrerer injizierbarer Impfstoffe sollte stets an getrennten Injektionsstellen erfolgen.

Engerix-B kann zur Beendigung einer Grundimmunisierung verwendet werden, die mit aus Blutplasma gewonnenen bzw. anderen gentechnisch hergestellten Hepati-

tis-B-Impfstoffen begonnen wurde. Wird eine Auffrischimpfung gewünscht, kann Engerix-B auch Personen verabreicht werden, die vorher eine Grundimmunisierung mit aus Plasma gewonnenen oder mit anderen, gentechnisch hergestellten Hepatitis-B-Impfstoffen erhalten haben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluss von HBsAg auf die Embryonal- und Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

Wie bei allen inaktivierten Virusimpfstoffen ist jedoch keine Schädigung des Embryo/Föten zu erwarten. Engerix-B sollte während der Schwangerschaft nur dann verabreicht werden, wenn die Impfung eindeutig erforderlich ist und wenn die Vorteile der Impfung die möglichen Risiken für den Embryo/Föten überwiegen.

Stillzeit

Die Auswirkungen von Engerix-B auf gestillte Säuglinge nach Impfung der Mütter wurden nicht in klinischen Studien untersucht. Es liegen keine Informationen über die Übertragung in die Muttermilch vor.

Das Stillen stellt keine Kontraindikation für die Impfung dar.

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

Einige der unter Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können eine Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Engerix-B wird im Allgemeinen gut vertragen.

Die jetzige Formulierung von Engerix-B enthält kein Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung).

In einer klinischen Studie, die mit dieser Formulierung durchgeführt wurde, war die Häufigkeit von Schmerzen, Rötung, Schwellung, Mattigkeit, Gastroenteritis, Kopfschmerzen und Fieber vergleichbar mit der Häufigkeit, die bei den früheren, Thiomersalhaltigen Impfstoffformulierungen beobachtet wurde.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach breiter Anwendung der früheren, Thiomersalhaltigen Impfstoffformulierungen berichtet. Wie bei anderen Hepatitis-B-Impfstoffen konnte in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden.

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$
 Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie, Serumkrankheit, Lymphadenopathie

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien

Sehr selten: Synkope, Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Krampfanfälle

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Hypotonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag, Pruritus, Urtikaria

Sehr selten: angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Arthralgie, Myalgie

Sehr selten: Arthritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen, Rötung und Verhärtung an der Injektionsstelle

Selten: Mattigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

In einer vergleichenden Studie mit Kindern und Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr waren die lokalen und allgemeinen Symptome, die nach zwei Dosen Engerix-B Erwachsene (20 µg) bzw. nach drei Dosen Engerix-B Kinder (10 µg) berichtet wurden, vergleichbar.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B-Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das Gen für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (HBV) tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physiko-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg bildet spontan ohne chemische Behandlung sphärische Partikel mit durchschnittlich 20 nm Durchmesser, die nicht-glykosylierte HBsAg-Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden beste-

hende Lipidmatrix enthalten. Umfangreiche Untersuchungen haben ergeben, dass diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist in einer Phosphat-gepufferten Kochsalz-Lösung formuliert.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

Engerix-B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (HBs-Antikörper). Eine HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 I.E./l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

In Feldstudien wurde bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen mit erhöhtem Infektionsrisiko eine Schutzwirkung von 95% bis 100% festgestellt.

Die nebenstehende Tabelle fasst die Seroprotektionsraten (d. h. den Prozentsatz an Personen mit HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 I.E./l), die in klinischen Studien mit Engerix-B Erwachsene gemäß den verschiedenen Impfschemata (siehe Abschnitt 4.2) erhalten wurden, zusammen.

Abnahme der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde ein deutlicher Zusammenhang nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren beobachtet wurde, führt die Vermeidung einer Hepatitis B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

Adsorbens siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Engerix-B darf 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 bis 8 °C).

Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butylgummi) oder in einer Fertigspritze (Glas Typ I).

Personenkreis	Impfschema	Seroprotektionsrate
Gesunde Personen ab dem vollendeten 16. Lebensjahr	0, 1, 6 Monate	Monat 7: $\geq 96\%$
	0, 1, 2, 12 Monate	Monat 1: 15% Monat 3: 89% Monat 13: 95,8%
Gesunde Personen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr	0, 7, 21 Tage, 12 Monate	Tag 28: 65,2% Monat 2: 76% Monat 13: 98,6%
Gesunde Kinder und Jugendliche vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr*	0, 6 Monate	Monat 2: 11,3% Monat 6: 26,4% Monat 7: 96,7%**
Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten ab dem vollendeten 16. Lebensjahr	0, 1, 2, 6 Monate (40 µg)	Monat 3: 55,4% Monat 7: 87,1%

Die in der Tabelle stehenden Daten wurden mit Thiomersal-haltigen Impfstoffen generiert. Zwei weitere klinische Studien, die mit der jetzigen, Thiomersal-freien Formulierung von Engerix-B bei gesunden Säuglingen und Erwachsenen durchgeführt wurden, zeigten ähnliche Seroprotektionsraten verglichen mit den früheren, Thiomersal-haltigen Formulierungen von Engerix-B.

* Die Seroprotektionsraten, die bei Kindern und Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr mit Engerix-B Kinder (Impfschema: 0, 1, 6 Monate) festgestellt wurden, betragen 55,8% in Monat 2, 87,6% in Monat 6 und 98,2% in Monat 7.

** Bei Kindern vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die entweder mit Engerix-B Erwachsene (Impfschema: 0, 6 Monate) oder Engerix-B Kinder (Impfschema: 0, 1, 6 Monate) geimpft wurden, hatten 88,8% bzw. 97,3% eine HBs-Antikörperkonzentration von ≥ 100 ml.E./ml 7 Monate nach der ersten Impfung. Die GMTs betragen 2739 ml.E./ml bzw. 7238 ml.E./ml.

Packungsgrößen zu:

- Durchstechflasche: 1, 3, 10, 25.
- Fertigspritze: 1, 3, 10, 25.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Während der Lagerung kann sich in dem Behältnis ein feiner weißer Niederschlag mit klarem farblosen Überstand bilden. Der aufgeschüttelte Impfstoff hat ein leicht weißlich-trübes Aussehen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff per Augenschein auf das eventuelle Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes ist der Impfstoff zu verwerfen.

Fertigspritze: Nach Entnahme aus der Verpackung ist der Impfstoff sofort zu verabreichen.

Durchstechflasche: Nach der vollständigen Entnahme aus dem Behältnis sollte der Impfstoff sofort verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

153a/89

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.03.1991 / 14.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

25 Durchstechflaschen

1 Fertigspritze
10 Fertigspritzen
25 Fertigspritzen

PAE 6518

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin