

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HBVAXPRO® 10 Mikrogramm/ml  
 Injektionssuspension  
 Hepatitis B-Impfstoff (rDNS)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

\* In rekombinanten Hefezellen *Saccharomyces cerevisiae* (Stamm 2150-2-3) hergestellt

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension  
 Leicht trübe, weiße Suspension

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus einschließlich aller bekannten Subtypen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 16 Jahren), die besonders durch eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus gefährdet sind.

*Die Impfung von besonders gefährdeten Risikogruppen sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen 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,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren): Eine Dosis (10 µg) von 1 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. Impfungen, die entsprechend dem beschleunigten Impfschema (0, 1, 2 Monate) geimpft werden, müssen zur Bildung von höheren Antikörperkonzentrationen in Monat 12 eine Auffrischimpfung erhalten.

##### Auffrischimpfung:

##### *Impfungen mit intaktem Immunsystem*

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

*Impfungen mit geschwächtem Immunsystem (z. B. Dialysepatienten oder Patienten nach Organtransplantation)*

Bei Impfungen mit geschwächtem Immunsystem muss die Verabreichung von zusätzlichen Dosen in Betracht gezogen werden, sobald die Antikörperkonzentration gegen das Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (anti-HBsAg) unter 10 IE/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.

##### 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 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 subkutan verabreicht werden.

Handhabungshinweise siehe Abschnitt 6.6

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere, mit Fieber einhergehende Erkrankungen

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auf Grund 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.

Eine Reihe von Faktoren kann zu einer abgeschwächten Immunantwort auf Hepatitis B-Impfstoffe führen. Zu diesen Faktoren gehören ein höheres Lebensalter, männliches 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.

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.

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

Während der Herstellung werden Formaldehyd und Kaliumthiocyanat verwendet; Spuren dieser Stoffe können im Impfstoff vorhanden sein. Dadurch können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

## 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Für das Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (HBsAg) liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Wie bei anderen inaktivierten Impfstoffen auch sind jedoch keine schädigenden Einflüsse auf den Embryo zu erwarten. Schwangere sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung geimpft werden. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Über die Auswirkungen des Impfstoffs auf Säuglinge, die gestillt werden, liegen keine Untersuchungen vor; Stillen ist jedoch keine Gegenanzeige.

#### 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. Dennoch können einige der unter „Nebenwirkungen“ angeführten Reaktionen möglicherweise Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### 4.8 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.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Serumkrankheit, anaphylaktische Reaktionen, Panarteriitis nodosa

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Parästhesien, Lähmungserscheinungen (z. B. Bell'sche Parese), periphere Neuropathien, (Polyradikuloneuritis, Fazialisparese), Neuritiden (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis, Myelitis, einschließlich transverser Myelitis), Enzephalitis, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Verschlechterung einer bestehenden Multiplen Sklerose, Multiple Sklerose, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Benommenheit, Synkopen

#### Gefäßerkrankungen

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Blutdruckabfall, Vaskulitis

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Bronchospasmus-ähnliche Symptome

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, Angioödem, Ekzeme

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Arthralgien, Arthritis, Myalgien, Schmerzen in der Extremität, in die geimpft wurde

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig* (> 1/100, < 1/10)

Lokalreaktionen (Injektionsstelle): vorübergehend Druckempfindlichkeit, Rötung und Verhärtung

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome

#### Untersuchungen

*Sehr selten* (< 1/10.000)

Anstieg der Leberenzyme

#### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

### 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 IE/l, gemessen ein bis zwei Monate nach der letzten Impfdosis, korreliert mit der Schutzwirkung gegen 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 ( $\geq 10$  IE/l). In zwei klinischen Studien mit älteren Jugendlichen und Erwachsenen entwickelten 95,6 bis 97,5 % der Geimpften schützende Antikörperkonzentrationen; die geometrischen Mittelwerte lagen zwischen 535 und 793 IE/l.

Es ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung einer früheren Formulierung des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffs von Merck bei gesunden Impfungen 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 Antikörperreaktion 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 der 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 Leberkarzinoms 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 einem Fläschchen (Glasart I).  
Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor Gebrauch sollte der Impfstoff gut geschüttelt werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

SANOFI PASTEUR MSD SNC  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Frankreich

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/183/007  
EU/1/01/183/008

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27/04/2001

### 10. STAND DER INFORMATION

August 2006