

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hepatyrix®, Injektionssuspension
Hepatitis-A- (inaktiviert) und Typhus-Polysaccharid-Impfstoff (adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml) enthält:
Hepatitis-A-Virus (HM175 Stamm)
(inaktiviert)^{1,2} 1440 ELISA Einheiten
Vi-Polysaccharid von *Salmonella typhi*
(Ty2 Stamm) 25 Mikrogramm

¹ Hergestellt in humanen, diploiden
(MRC-5) Zellen

² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid 0,5 Milligramm Al³⁺

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension
Leicht milchig-weiße Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen Hepatitis-A-Virus-Infektionen und Typhus bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem vollendeten 15. Lebensjahr.

Hepatyrix sollte entsprechend der offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Eine einzelne Impfdosis von 1,0 ml wird sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche ab dem vollendeten 15. Lebensjahr empfohlen.

Der Impfstoff sollte mindestens 2 Wochen vor dem Typhus- und Hepatitis-A-Expositionsrisiko verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1 zu Immunogenitätsdaten).

Booster-Impfung

Um einen Langzeitschutz gegen Infektionen mit dem Hepatitis-A-Virus zu erreichen, wird eine Boosterdosis mit einem inaktivierten Hepatitis-A-Impfstoff zwischen dem 6. und 12. Monat nach einer Einzeldosis Hepatyrix empfohlen.

Genauso kann bei Personen, die zusätzlich einen Schutz gegen Typhus benötigen, eine 1,0 ml Einzeldosis Hepatyrix als Booster-Impfung 6 bis 12 Monate nach der Grundimmunisierung mit einem inaktivierten Hepatitis-A-Impfstoff gegeben werden.

Personen, die weiterhin dem Risiko von Typhus ausgesetzt sind, sollten alle 3 Jahre mit einer Einzeldosis eines Vi-Polysaccharid-Impfstoffes nachgeimpft werden (siehe Abschnitt 5.1). Hepatyrix kann zur Nachimpfung gegen Typhus verwendet werden bei Personen, die auch eine Hepatitis-A-Impfung benötigen.

Da Hepatyrix bei Personen unter 15 Jahren nicht erprobt wurde, wird der Gebrauch in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Hepatyrix ist für die intramuskuläre Injektion in den Deltamuskel bestimmt.
Der Impfstoff sollte nicht in der Glutealregion angewendet werden.

Hepatyrix darf unter keinen Umständen intravasal injiziert werden.

Hepatyrix sollte nicht subkutan oder intradermal verabreicht werden, da es bei dieser Applikationsart zu nicht optimalen Impfergebnissen kommen kann.

In Ausnahmefällen, z. B. bei Personen mit Thrombozytopenie oder Blutgerinnungsstörungen, kann Hepatyrix subkutan verabreicht werden, da bei diesen Personen Blutungen nach einer intramuskulären Anwendung auftreten können. Nach der Impfung sollte für mindestens 2 Minuten starker Druck auf die Injektionsstelle ausgeübt werden (ohne Reiben).

4.3 Gegenanzeigen

Hepatyrix sollte nicht angewendet werden bei Personen, die nach einer früheren Impfung mit Hepatyrix oder einer Impfung mit einem der monovalenten Impfstoffe Havrix® oder Typherix® eine Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt haben.

Hepatyrix sollte nicht an Personen verimpft werden, von denen bekannt ist, dass sie allergisch auf einen der Inhaltsstoffe des Impfstoffes sind.

Hepatyrix enthält Spuren von Neomycin. Dieser Impfstoff sollte bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Neomycin nicht angewendet werden.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Hepatyrix bei Personen, die an einer akuten, schweren fieberigen Erkrankung leiden, verschoben werden. Ein banaler Infekt stellt jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Injektionsimpfstoffen sollten in den Fall einer sehr seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes entsprechende Möglichkeiten der medizinischen Behandlung und Überwachung immer sofort möglich sein.

Bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem ist es möglich, dass adäquate Anti-HAV- und Anti-Vi-Antikörperwerte nach einer Einzeldosis Hepatyrix nicht erreicht werden und diese Patienten daher eine zusätzliche Impfdosis benötigen. Falls möglich, sollte die Impfung immer bis zur Beendigung einer immunsuppressiven Therapie verschoben werden. Personen mit einer chronischen Immunschwäche wie einer HIV-Infektion können geimpft werden, wenn trotz zugrunde liegender Immunschwäche die Induktion einer, wenn auch nur geringen, Antikörperbildung möglich ist.

Es ist möglich, dass sich Personen zum Zeitpunkt der Impfung in der Inkubationszeit einer Hepatitis A befinden. Es ist nicht bekannt, ob Hepatyrix in diesen Fällen die klinische Manifestation einer Hepatitis-A-Infektion verhindern kann.

Hepatyrix verhindert keine Infektionen durch andere Hepatitis-auslösende Erreger wie Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-E-Viren oder andere Pathogene, die zur Infektion der Leber führen können.

Hepatyrix schützt nur gegen Typhuserkrankungen, die durch *Salmonella enterica Serotyp Typhi* ausgelöst werden. Ein Schutz gegen Paratyphus oder gegen die Infektion mit anderen Serotypen von *Salmonella enterica* wird nicht geboten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hepatyrix darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Wenn Hepatyrix gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, sollten die Impfstoffe immer an unterschiedlichen Injektionsorten appliziert werden.

Hepatyrix enthält gereinigtes, inaktiviertes Hepatitis-A-Antigen und gereinigte Vi-Kapsel-Polysaccharide. Es wird davon ausgegangen, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen inaktivierten Impfstoffen keine Interaktionen auftreten, auch wenn dies nicht spezifisch untersucht wurde.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gelbfieberimpfstoff und Hepatyrix wurde nicht spezifisch untersucht. Trotzdem wird, basierend auf Daten aus der gleichzeitigen Anwendung verschiedener monovalenter Impfstoffe (gereinigter Vi-Polysaccharid-Impfstoff oder inaktivierter Hepatitis-A-Impfstoff) mit Gelbfieberimpfstoff, keine Beeinträchtigung der Immunantwort auf eines dieser Antigene erwartet.

Die Auswirkung der gleichzeitigen Verabreichung von Immunglobulinen auf die Immunogenität von Hepatyrix wurde nicht untersucht. Daher kann eine Beeinträchtigung der Immunantwort nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen und keine ausreichenden Reproduktionsstudien am Tier vor. Hepatyrix sollte während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingesetzt werden.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Hepatyrix bei Frauen, die ihre Kinder stillen, vor.

Hepatyrix soll Frauen in der Stillzeit nur gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

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

Einige der im Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtig-

keit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

In kontrollierten klinischen Studien wurde nach der Verabreichung von Hepatyrix am häufigsten über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Alle lokalen und systemischen Reaktionen klangen ohne Folgen ab.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgelistet.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Erythem

Häufig: Juckreiz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schmerz

Häufig: Fieber, Schmerzen allgemeiner Art, Unwohlsein, Schwellung

Post-Marketing-Surveillance

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Hepatyrix-Impfung berichtet:

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Synkope

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Hautausschläge

Erfahrungen mit dem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff von GlaxoSmithKline:

Klinische Studien

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet aus klinischen Studien mit dem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff von GlaxoSmithKline.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Appetitverlust

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Erbrechen

Post-Marketing-Surveillance

In der breiten Anwendung des monovalenten Hepatitis-A-Impfstoffes von GlaxoSmithKline wurden folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: neurologische Manifestationen, einschließlich transverse Myelitis, Guillain-Barré-Syndrom und neuralgische Amyotrophie, Krampfanfälle

	TypHA-002		TypHA-009			
	Hepatyrix		Hepatyrix		Typherix + Havrix 1440	
	N	Anti-Vi Serokonversionsrate (%)	N	Anti-Vi Serokonversionsrate (%)	N	Anti-Vi Serokonversionsrate (%)
Tag 14	128	97.7	217	96.3	230	97.4
Monat 1	138	97.8	223	96.4	232	97.4
Monat 12	120	73.3	211	80.6	210	85.7
Monat 24	97	46.4	209	68.4	207	72.0
Monat 36	113	53.1	195	55.9	192	65.1

N: Anzahl der geimpften Personen

Anti-Vi Serokonversionsrate (%): Prozentsatz der geimpften Personen mit Antikörpertitern \geq Testwertgrenze (≥ 150 ELISA Einheiten/ml)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten: Arthralgie, Myalgie

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombiniertes bakterieller und viraler Impfstoff, ATC-Code: J07CA10

Hepatyrix verleiht eine Immunität gegenüber Typhus- und HAV-Infektionen, indem es die Bildung von spezifischen Anti-Vi- und Anti-HAV-Antikörpern anregt.

In klinischen Studien mit 462 Personen im Alter von 15 bis 50 Jahren lagen die Serokonversionsraten für Anti-HAV und Anti-Vi 2 Wochen nach der ersten Impfung bei 89,8 % bzw. bei 97,5 %. Nach einem Monat waren die Serokonversionsraten für Anti-HAV und Anti-Vi 99,0 % bzw. 95,7 %.

In einer klinischen Studie, in der eine Gruppe von 99 Personen eine Boosterdosis des Hepatitis-A-Impfstoffes 12 Monate nach der ersten Dosis von Hepatyrix bekam, waren alle Personen einen Monat später (d. h. in Monat 13) seropositiv bezüglich Anti-HAV. Als Hepatyrix einer Gruppe von 97 Personen 12 Monate nach der ersten Impfung mit dem Hepatitis-A-Impfstoff gegeben wurde, lagen die Serokonversionsraten für Anti-Vi und Anti-HAV einen Monat später (d. h. in Monat 13) bei 88,2 % bzw. 100 %.

In zwei klinischen Langzeitstudien (TypHA-002 und TypHA-009) wurde die Persistenz von Anti-Vi und Anti-HAV Antikörpern 36 Monate nach der Impfung mit Hepatyrix und einer Boosterdosis Havrix 1440 (GlaxoSmithKline Biologicals monovalenter inaktivierter Hepatitis-A-Impfstoff) 6 Monate später untersucht. In einer dieser beiden Studien (TypHA-009) wurden die Serokonversionsraten nach Hepatyrix verglichen mit denen, die nach Koadministration von Typherix (GlaxoSmithKline Biologicals monovalenter gereinigter Vi-Polysaccharid-Impfstoff) mit Havrix 1440 und einer Boosterdosis Havrix 1440 6 Monate später resultierten.

Die Anti-Vi Serokonversionsraten aus diesen beiden Studien sind in oben stehender Tabelle gezeigt.

In einer anderen klinischen Studie (TypHA-010/011) wurde Personen, die 6 Jahre zuvor eine Dosis Hepatyrix erhalten hatten, eine Dosis Typherix verabreicht. Vor Verabreichung von Typherix waren 15 der 39 Personen (38 %) seropositiv in Bezug auf Anti-Vi. Einen Monat nach der Impfung mit Typherix war die Serokonversionsrate 92 %. Ein Jahr nach der Typherix-Dosis lag die Serokonversion in Bezug auf Anti-Vi bei 84 %. Die Serokonversionsrate in Bezug auf Anti-Vi und die mittleren geometrischen Konzentrationen der Anti-Vi Antikörper 1 und 12 Monate nach der Impfung mit Typherix waren vergleichbar mit den entsprechenden Werten, die zuvor bei diesen Personen nach einer Dosis Hepatyrix beobachtet wurden.

In den Studien TypHA-002 und TypHA-009 war die beobachtete Serokonversionsrate 1 Monat nach der Boosterdosis Havrix 1440 (d. h. im Monat 7) in Bezug auf Anti-HAV bei 100 %. Nach 36 Monaten waren mindestens 99 % der geimpften Personen immer noch seropositiv in Bezug auf Anti-HAV.

Basierend auf Daten, die nach Verabreichung der Booster-Impfung mit einem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff 6 bis 12 Monate nach der Erstimpfung mit dem monovalenten Hepatitis-A-Impfstoff erhoben wurden, wird angenommen, dass Anti-HAV-Antikörper über viele Jahre (mindestens 10 Jahre) bestehen bleiben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Bewertung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist bei Impfstoffen nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf allgemeinen Sicherheitsstudien, zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Adjuvantien 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 °C–8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren. Impfstoff, der gefroren war, ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

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

Packungsgrößen zu 1 und 10 mit Nadeln.
Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 50 ohne Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das normale Aussehen des Impfstoffes ist eine leicht milchig-weiße Suspension, die sich während der Lagerung absetzen kann. Vor der Anwendung des Impfstoffes muss das Behältnis kräftig geschüttelt werden, um die Suspension homogen zu verteilen.

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung per Augenschein auf etwaige Fremdpartikel und/oder Farbveränderungen untersucht werden.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

PEI.H.02862.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.05.2003 / 15.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Fertigspritze (ohne Nadel)

PAE 13003

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin