

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HBVAXPRO™ 10 Mikrogramm/ml, Suspension zur Injektion in einem Fläschchen  
 Rekombinanter Hepatitis B-Impfstoff für Erwachsene und Heranwachsende

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis zu 1 ml enthält:

Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen, rekombinant (HBsAg)\* . . . . . 10 Mikrogramm adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphat-Sulfat (0,50 Milligramm).

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

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einem Fläschchen

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

*Die Impfung von besonders gefährdeten Risikogruppen sollte entsprechend den nationalen 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) nicht auftritt, wenn keine Hepatitis B-Infektion vorliegt.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene und Heranwachsende (ab 16 Jahren): Eine Dosis (10 µg) mit 1 ml pro Injektion.

#### Grundimmunisierung:

Eine vollständige Grundimmunisierung sollte aus mindestens drei Injektionen bestehen.

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.

Mit diesem beschleunigten Impfzyklus können bei einem Teil der Impfungen früher schützende Antikörpertiter erreicht werden.

Die Verabreichung der einzelnen Dosen muss möglicherweise an die nationalen Impfeempfehlungen angepasst werden.

#### Auffrischimpfung:

##### Impfungen mit intaktem Immunsystem

Derzeit ist nicht bekannt, wann bei gesunden Impfungen mit vollständiger Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung erforderlich

ist. Einige nationale 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 sollte die Verabreichung von zusätzlichen Dosen in Betracht gezogen werden, sobald der Antikörpertiter 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 Verträglichkeit 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 nur 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 erregertaugliche Gegenstände wie z. B. Nadelstichexposition) empfohlen:

- Eine Dosis Hepatitis B-Immunglobulin unmittelbar nach Exposition (innerhalb der ersten 24 Stunden).
- Die erste Dosis eines Hepatitis B-Impfstoffes 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.
- Weitere Impfungen sollten, falls erforderlich (abhängig vom Antikörpertiter des Patienten), gemäß dem empfohlenen Impfschema verabreicht werden. Die Impfungen können gemäß dem beschleunigten Impfzyklus verabreicht werden.

##### Art der Anwendung

Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht. Bei Erwachsenen und Heranwachsenden 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.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe
- Schwere, mit Fieber einhergehende Erkrankungen

## 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auf Grund der langen Inkubationszeit von Hepatitis B ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Impfung bereits eine nicht erkannte Infektion vorliegt. Der Impfstoff kann in solchen Fällen den Ausbruch einer Hepatitis B möglicherweise nicht verhindern.

Der Impfstoff schützt nicht gegen Lebererkrankungen, die von anderen Erregern, wie z. B. dem Hepatitis A-, Hepatitis C- oder Hepatitis E-Virus bzw. von sonstigen Erregern, die zu einer Infektion der Leber führen können, hervorgerufen werden.

Wie bei allen Impfstoffen, die durch Injektion verabreicht werden, sollten geeignete Behandlungsmaßnahmen für den Fall von seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe des Impfstoffes 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 Impfstoffes auf Säuglinge, die gestillt werden, liegen keine Untersuchungen vor; Stillen ist jedoch keine Gegenanzeige.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch können einige der unter „Nebenwirkungen“ angeführten Reaktionen möglicherweise Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen wurden nach der breiten Anwendung des Impfstoffes 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.

**Häufig** (> 1/100, < 1/10)

*Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle*  
vorübergehend Druckempfindlichkeit, Rötung und Verhärtung

**Sehr selten** (< 1/10000)

*Störungen des Blut- und Lymphsystems*  
Thrombozytopenie, Lymphadenopathie

*Störungen des Immunsystems*  
Serumkrankheit, Angioödem, anaphylaktische Reaktionen

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

*Störungen des Herz-Kreislauf-Systems*  
Blutdruckabfall, Vaskulitis

*Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen*  
Bronchospasmus-ähnliche Symptome

*Störungen des Stoffwechsels und des Verdauungssystems*  
Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Anstieg der Leberenzyme

*Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*  
Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme

*Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen*  
Arthralgien, Arthritis, Myalgien

*Allgemeine Störungen*  
Müdigkeit, Benommenheit, Synkopen, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome, Bauchschmerzen

**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 humoralen Antikörpern gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus (anti-HBsAg) aus. Ein Antikörpertiter 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 1497 gesunden Kleinkindern, Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen nach 3 Dosen des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffes von Merck in der bisherigen Zusammensetzung schützende Antikörper gegen

das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus nachgewiesen werden ( $\geq 10$  IE/l).

Es ist nicht bekannt, wie lange die Schutzwirkung des rekombinanten Hepatitis B-Impfstoffes von Merck in der bisherigen Zusammensetzung bei gesunden Impfungen anhält; jedoch zeigten Untersuchungen an einer Gruppe von 3000 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 im Übrigen bei gesunden Erwachsenen, denen 5 bis 7 Jahre vor einer Auffrischimpfung mit dem rekombinanten Hepatitis B-Impfstoff von Merck in der bisherigen Zusammensetzung ein aus Plasma hergestellter Impfstoff verabreicht worden war, durch eine anamnestiche Antikörperreaktion auf HBsAg nachgewiesen.

**Reduzierung des Risikos, an Leberzellkarzinom zu erkranken**

Die Erkrankung an einem Leberzellkarzinom ist eine schwere Komplikation der Hepatitis B. In Studien konnte der Zusammenhang zwischen einer chronischen Hepatitis B und dem Auftreten eines Leberzellkarzinoms nachgewiesen werden; 80 % der Leberzellkarzinome werden durch eine Hepatitis B-Infektion ausgelöst. 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**

Entfällt

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierversuche zu Embryotoxizität und Teratogenität wurden nicht durchgeführt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Hilfsstoffe**

Natriumchlorid, Natriumtetraborat und Wasser für Injektionszwecke.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Der Impfstoff sollte nicht mit anderen Impfstoffen oder parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).  
Nicht einfrieren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Suspension in einem Fläschchen (Glas Typ I). Packungen mit 1 und 10 Dosen.

**6.6 Hinweise für die Handhabung**

Vor Gebrauch sollte der Impfstoff gut geschüttelt werden, um eine leicht trübe, weiße Suspension zu erhalten.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1 x 1 Fläschchen  
EU/1/01/183/007  
10 x 1 Fläschchen  
EU/1/01/183/008

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

27. 04. 2001

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2001

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf