

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Engerix-B 10 Mikrogramm/0,5 ml
Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Hepatitis B (rDNA) Impfstoff (adsorbiert) (HBV)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält

Hepatitis B-Oberflächenantigen^{1,2} 10 Mikrogramm

¹Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid insgesamt 0,25 Milligramm Al³⁺

² Gewonnen aus Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) mittels rekombinanter DNA-Technologie

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Die Suspension ist trüb-weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Engerix-B 10 Mikrogramm/0,5 ml dient bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen bis einschließlich einem Alter von 15 Jahren zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit Hepatitis B Viren (HBV) aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen (www.gesundheitsministerium.at) zu entnehmen.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

Engerix-B 10 µg/0,5 ml ist zur Verabreichung an Kinder und Jugendliche bis einschließlich 15 Jahren, einschließlich Neugeborener, bestimmt.

Engerix-B 20 µg/1 ml eignet sich zur Anwendung bei Personen ab 16 Jahren.

Engerix-B 20 µg/1 ml kann in Situationen mit geringem Risiko für eine Hepatitis B Infektion während des Impfzyklus und gleichzeitiger Annahme von guter Compliance auch bei Personen ab einem Alter von 11 bis einschließlich 15 Jahren verabreicht werden, indem ein Impfschema mit 2 Dosen zur Anwendung kommt (siehe unter Abschnitt 5.1. und in der Fachinformation für Engerix-B 20 µg/1 ml).

Grundimmunisierung

Personen bis einschließlich 15 Jahre:

Es werden 2 unterschiedliche Impfschemata empfohlen:

Die Verabreichung von 3 Teilimpfungen in der zeitlichen Abfolge von 0, 1 und 6 Monaten führt nach 7 Monaten zu einem optimalen Impfschutz mit hoher Antikörperkonzentration.

Ein beschleunigtes Impfschema in der zeitlichen Abfolge von 0, 1 und 2 Monaten führt zu einem schnelleren Impfschutz und zu vermutlich besserer Patientencompliance. Falls dieses Impfschema zur Anwendung kommt, sollte zur Sicherstellung eines Langzeitimpfschutzes nach 12 Monaten eine weitere Impfung verabreicht werden, da nach 3 Teilimpfungen niedrigere Antikörperkonzentrationen als im Impfschema mit 0, 1, 6 Monaten erreicht werden. Bei Kleinkindern gestattet dieses Impfschema die gleichzeitige Anwendung der Hepatitis B Impfung zusammen mit anderen Kinderimpfungen.

Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-pflichtiger Patienten:

Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-pflichtige Patienten zeigen eine schlechtere Immunantwort gegenüber Hepatitis B Impfungen. Es kann sowohl das beschleunigte Impfschema (0, 1, 2 - 12 Monate) als auch das Standardimpfschema (0, 1, 6 Monate) angewendet werden.

Die Erfahrung mit Erwachsenen zeigte, dass die Gabe höherer Dosierungen des Antigens zu einer verbesserten Immunantwort führt. Eine serologische Impferfolgskontrolle soll erwogen werden. Weitere Impfdosen können erforderlich sein, damit ein ausreichend schützender anti-HBs Titer von zumindest 10 mI.E./ml erreicht wird.

Bestehende oder vermutete Exposition gegenüber HBV:

Falls es vor kurzer Zeit zu einer Exposition gegenüber HBV gekommen ist (z.B. nach Nadelstich mit einer kontaminierten Nadel) kann die erste Einzeldosis von Engerix-B gleichzeitig mit der Gabe eines HBIg erfolgen - allerdings an unterschiedlichen Injektionsorten (siehe Abschnitt 4.5). Das Impfschema mit 0, 1, 2 - 12 Monaten wird empfohlen.

Neugeborene HBV-positiver Mütter:

Neugeborene HBV-positiver Mütter sollten zum Zeitpunkt der Geburt eine erste Impfung mit Engerix-B 10 µg/0,5 ml erhalten. Es kann das 0, 1, 2 - 12 Monate oder das 0, 1, 6 Monate Impfschema angewendet werden; allerdings bewirkt das erstgenannte Impfschema einen rascheren Impfschutz. Falls verfügbar sollen gleichzeitig mit der Engerix-B-Impfung Hepatitis B Immunglobuline (HBIg) verabreicht werden, jedoch an unterschiedlichen Injektionsorten, da dadurch möglicherweise die Schutzwirkung verbessert werden kann.

Die oben genannten Impfschemata können den landesüblichen Impfempfehlungen im Hinblick auf das Impfalter für andere Kinderimpfungen angepasst werden.

Auffrischdosis

Die derzeit vorhandenen Daten geben für immunkompetente Impflinge, die im Verlauf einer vollständigen Grundimmunisierung eine Immunantwort gezeigt haben, keinen Anhaltspunkt für den Bedarf von Auffrischungsimpfungen.

Bei immunsupprimierten Personen (z.B. Patienten mit chronischen Nierenschäden, Hämodialysepatienten, HIV-positive Personen) sollen Auffrischungsimpfungen verabreicht werden, damit ausreichend schützende Antikörperkonzentrationen von mindestens 10 ml.E./ml aufrechterhalten werden. Für diese Personen wird eine serologische Kontrolle der Impftiter alle 6-12 Monate empfohlen.

Nationale Impfpfehlungen für Auffrischungsimpfungen sollten berücksichtigt werden.

Austauschbarkeit von Hepatitis B Impfstoffen

Siehe Abschnitt 4.5

Art der Anwendung

Engerix-B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Kindern bevorzugt in die Region des M. deltoideus, bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den anterolateralen Oberschenkel.

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

4.3 Gegenanzeigen

Engerix-B soll nicht an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit Engerix-B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben, verabreicht werden.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von Engerix-B im Falle einer akuten schweren fieberhaften Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Es kann besonders bei Jugendlichen 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.

Die Impfung sollte nicht in den Glutealmuskel oder intradermal verabreicht werden, da das zu einer schwächeren Immunantwort führen kann.

Engerix-B darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

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

Impfschutz

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 klinische Hepatitis B-Erkrankung nicht verhindern kann.

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

Wie bei allen Impfstoffen ist es möglich, dass nicht alle Impflinge eine protektive Immunantwort zeigen.

Die Immunantwort auf Hepatitis B-Impfstoffe wird von einer Reihe von Faktoren negativ beeinflusst, wie männliches Geschlecht, Fettleibigkeit, Rauchen, Art der Verabreichung oder bestimmte chronische Grunderkrankungen. Bei Personen mit einem möglichen Risiko für unzureichende Seroprotektion kann nach Abschluss des Impfzyklus eine serologische Überprüfung des Impferfolgs angebracht sein.

Für Personen, die nicht oder weniger gut auf die Impfung ansprechen, sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

Besondere Personengruppen

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis C-Virussträger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte erwogen werden, da die Hepatitis B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Hier sollte deshalb die Entscheidung zur Hepatitis B-Impfung von Fall zu Fall vom Arzt getroffen werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit geschwächtem Immunsystem ist es möglich, dass nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden anti-HBs-Antikörperkonzentrationen erzielt werden, und dass diese Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen benötigt.

Frühgeborene

Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48-72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren \leq 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben.

Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder hoch ist, sollte sie ihnen weder vorenthalten noch verschoben werden.

Natrium-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Engerix-B und einer Standarddosis von HBIg führt nicht zu niedrigeren anti-HBs- Antikörperkonzentrationen, vorausgesetzt, die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

Engerix-B 10 µg/0,5 ml kann gleichzeitig mit *Haemophilus influenzae* b, BCG-, Hepatitis A-, Polio-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Diphtherie-, und Tetanus- und Pertussis-Impfstoffen verabreicht werden.

Engerix B kann gleichzeitig mit einem Impfstoff gegen das Humane Papillomavirus (HPV) verabreicht werden. Die Verabreichung von Engerix B gleichzeitig mit Cervarix (HPV Impfstoff) hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Antikörperantwort gegen HPV-Antigene. Das geometrische Mittel der Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen war nach der Ko-Administration niedriger. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt, da die Seroprotektionsraten unbeeinflusst blieben. Der Anteil der Personen, die anti-HBs ≥ 10 mI.E./ml erreichten, war 97,9 % nach gleichzeitiger Verabreichung und 100 % nach Impfung mit Engerix B alleine.

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

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

Es kann erwartet werden, dass bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung sowie bei Patienten mit Immundefizienz keine adäquate Immunantwort erzielt wird. (siehe Abschnitt 4.4)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluss von HBsAg auf die Fetalentwicklung wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

Die Auswirkung auf gestillte Säuglinge einer Engerix-B Verabreichung an deren Mütter wurde nicht in klinischen Studien untersucht, da keine Informationen über einen Übertritt in die Muttermilch vorliegen.

Es wurde keine Kontraindikation festgestellt.

Fertilität

Engerix-B wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

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

Engerix-B hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das folgende Sicherheitsprofil basiert auf Daten von 5329 Patienten aus 23 Studien.

Die vorliegende Formulierung von Engerix-B 10 µg/0,5 ml enthält kein Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung).

Folgende Nebenwirkungen wurden nach Anwendung der Thiomersal-hältigen Impfstoff-Formulierungen sowie nach Anwendung der Thiomersal-freien Impfstoff-Formulierungen berichtet.

In einer mit der vorliegenden Formulierung (Thiomersal-freie Formulierung) durchgeführten klinischen Studie war das Auftreten von Schmerzen, Rötung, Schwellung, Müdigkeit, Reizbarkeit, Appetitverlust und Fieber vergleichbar mit jenem in klinischen Studien mit früheren Thiomersal-hältigen Formulierungen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten pro Dosis 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: ($< 1/10.000$)

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Klinische Studien		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Benommenheit
	Gelegentlich	Schwindel
	Selten	Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	gastrointestinale Symptome (wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich Selten	Myalgie Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Häufig Gelegentlich	Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Müdigkeit Fieber ($\geq 37,5$ °C), Unwohlsein, Schwellung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle (wie Verhärtung) Grippe-ähnliche Erkrankung
Postmarketing-Überwachung		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Meningitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoide Reaktionen und Reaktionen ähnlich einer Serumkrankheit
Erkrankungen des Nervensystems	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Enzephalitis, Enzephalopathie, Konvulsionen, Paralyse, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis und multipler Sklerose), Neuropathie, Hypoästhesie
Gefäßerkrankungen	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Vaskulitis, Hypotonie
Atemwegserkrankungen des Brustraums und des Mediastinums	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 . SSW). Siehe Abschnitt 4.4.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Erythema multiforme, Angioneurotisches Ödem, Lichen planus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)	Arthritis, muskuläre Schwäche
--------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	-------------------------------

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN, ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung wurden in der Zeit nach der Markteinführung berichtet. Die unerwünschten Ereignisse, die nach einer Überdosierung berichtet wurden, ähnelten denen, die nach korrekter Impfstoffverabreichung berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hepatitis B Impfung, ATC-Code: J07BC01

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkung

Personen mit erhöhtem Risiko einer HBV Exposition:

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

In Gebieten mit hohem Risiko wurde bei Neugeborenen HBeAg positiver Mütter, die nach dem 0, 1, 2 und 12 Monate oder dem 0, 1 und 6 Monate Impfschema geimpft wurden (ohne gleichzeitige Gabe eines Hepatitis B Immunglobulins (HBIG) zum Zeitpunkt der Geburt), ein Monat nach der letzten Dosis eine 95% protektive Wirksamkeit (Serum Anti HBs IgG \geq 10 mIU/ml) nachgewiesen. Eine gleichzeitige Verabreichung von HBIG und dem Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt erhöhte die protektive Wirksamkeit auf 98 %.

Neugeborene von Müttern, die Träger des Hepatitis B Virus sind (HBsAg positiv mit oder ohne HBeAg) und die kein HBsIg zum Zeitpunkt der Geburt erhielten, bekamen eine Provokationsdosis Engerix B zwanzig Jahre nach der ersten Impfung (3- oder 4-Dosen-Schema).

Die Seroprotektionsrate vor und nach der Provokationsdosis wurde evaluiert.

Seroprotektionsraten	N	n	%	95 % KI	
				LL	UL
VOR der Provokationsdosis	72	39	54,2	42,0	66,0
NACH der Provokationsdosis	75	74	98,7	92,8	100

N = Anzahl der Personen mit verfügbaren Ergebnissen

n = Anzahl der Personen mit Konzentrationen von gleich oder über 10 mI.E./l

% = Prozent von Personen mit Konzentrationen von gleich oder über 10 mI.E./l

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; LL = Lower Limit (untere Grenze), UL = Upper Limit (obere Grenze)

VOR = zum Zeitpunkt der Gabe der Provokationsdosis / NACH = ein Monat nach Provokationsdosis

Die anamnestiche Antwort entsprechend des Serostatus vor der Provokationsdosis wurde ebenso ausgewertet:

Status vor der Provokationsdosis	anamnestiche Antwort				
	N	n	%	95 % KI	
LL				UL	
Personen < 10 mI.E./ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Personen ≥ 10 mI.E./ml	39	39	100	91,0	100
Gesamt	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratifizierung basierend auf dem letzten verfügbaren Zeitpunkt vor Provokation:

- Personen <10 mI.E./l = Personen mit einer Antikörperkonzentration von <10 mI.E./ml vor der Provokationsdosis
- Personen ≥10 mI.E./l = Personen mit einer Antikörperkonzentration von ≥10 mI.E./ml vor der Provokationsdosis

Die anamnestiche Antwort ist definiert als:

- Antikörperkonzentration von ≥10 mI.E./ml bei Personen, die seronegativ waren, bevor sie die Provokationsdosis erhielten oder
- eine Erhöhung der Antikörperkonzentration von zumindest das 4-fache bei Personen, die vor der Provokationsdosis seropositiv waren.

N = Anzahl der Personen, bei denen die Ergebnisse vor und nach der Impfung verfügbar sind.

n = Anzahl der Personen mit anamnestiche Antwort

% = Prozent der Personen mit anamnestiche Antwort

95 % CI = genau 95 % Konfidenzintervall; LL = Lower Limit (untere Grenze), UL = Upper Limit (obere Grenze)

Allgemeine pädiatrische Population:

Seroprotektionsraten bei Personen bis einschließlich 15 Jahren:

Seroprotektionsraten (d.h. Prozent der Probanden mit einer anti-HBs-Antikörperkonzentration von ≥ 10 mI.E./ml), die in klinischen Studien mit unterschiedlichen Impfschemata erzielt wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Probanden	Dosierung und Impfschema	Seroprotektionsrate
Gesunde Personen bis einschließlich 15 Jahre	0, 1, 6 Monate	Nach 7 Monaten: ≥ 96 %

	0, 1, 2 – 12 Monate	Nach 1 Monat: 15 % Nach 3 Monaten: 89 % Nach 13 Monaten: 95,8 %
--	---------------------	-----------------------------------------------------------------------

Die Daten in obiger Tabelle stammen von Thiomersal-hältigen Impfstoffen. Zwei zusätzliche klinische Studien, die mit der vorliegenden Formulierung von Engerix-B, die kein Thiomersal enthält, bei gesunden Kindern und Erwachsenen durchgeführt wurden, ergaben ähnliche Serumprotektionsraten wie die früheren Thiomersal-hältigen Engerix-B Formulierungen.

- Persistenz der Immunantwort bei Personen von 11 Jahren bis einschließlich 15 Jahren:

Die Langzeit-Immunantwort wurde in einer klinischen Studie mit Personen von 11 Jahren bis einschließlich 15 Jahren (Alter zum Zeitpunkt der Grundimmunisierung) ausgewertet. Seroprotektionsraten, (d.h. Prozent der Personen mit einem anti-HBs-Antikörpertiter von ≥ 10 mI.E./ml), die in einer vergleichenden Studie unter der Anwendung der zwei unterschiedlichen Dosierungen bzw. Impfschemata erreicht wurden, wurden für bis zu 66 Monate nach der ersten Dosis der Grundimmunisierung evaluiert und sind in der untenstehenden Tabelle angeführt (ATP Kohorte für Wirksamkeit).

Impfschema	Monate nach der ersten Impfdosis						
	2	6	7	30	42	54	66
	Seroprotektionsraten						
Engerix B 10µg/0,5ml (0, 1, 6) Monate	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix B 20µg/1ml (0, 6) Monate	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

* Nach 7 Monaten entwickelten 97,3 % bzw. 88,8 % der Personen von 11 bis 15 Jahren, die mit Engerix-B 10 µg/0,5 ml (0, 1, 6 Monate Impfschema) bzw. mit Engerix-B 20 µg/1 ml (0, 6 Monate Impfschema) geimpft wurden, anti-HBs-Antikörperkonzentrationen von ≥ 100 mI.E./ml. Die mittleren geometrischen Titer betragen jeweils 7238 mI.E./ml bzw. 2739 mI.E./ml.

Alle Personen in beiden Impfstoffgruppen (N=74) bekamen eine Provokationsdosis 72 bis 78 Monate nach der Grundimmunisierung. Einen Monat später wurden bei allen Personen eine anamnestiche Antwort beobachtet. Alle Personen, die eine Grundimmunisierung mit entweder 2 oder 3 Dosen erhalten hatten, zeigten nach Verabreichung der Provokationsdosis einen 108- bzw. 95-fachen Anstieg der GMC; außerdem wiesen alle Personen eine Seroprotektion auf. Diese Daten zeigen, dass in allen Personen, die auf die Grundimmunisierung angesprochen haben, ein Immungedächtnis induziert wurde, auch in jenen Personen, die nach 66 Monaten keine Seroprotektion mehr aufwiesen.

- Persistenz der Immunantwort und Provokationsdosis bei gesunden Personen im Alter von 15 bis 16 Jahren, 14 Jahren nach Grundimmunisierung:

Seroprotektionsraten vor und nach einer Provokationsdosis wurden in Personen im Alter von 15 bis 16 Jahren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre mit 3 Dosen Engerix B geimpft wurden, evaluiert.

Seroprotektionsrate	N	n	%	95 % KI	
				LL	UL
Vor der Provokationsdosis	292	191	65,4	59,6	70,9
Nach der Provokationsdosis	292	286	97,9	95,6	99,2

N = Anzahl der Individuen mit verfügbaren Ergebnissen

n = Anzahl der Individuen mit Konzentrationen von 10mIU/ml oder darüber

% = Prozentanteil der Individuen mit Konzentrationen von 10mIU/ml oder darüber
 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; LL = Lower Limit (untere Grenze), UL = Upper Limit (obere Grenze)
 PRE= vor der Provokationsdosis / POST= nach der Provokationsdosis

Die anamnestiche Antwort wurde entsprechend dem Serostatus vor der Provokationsdosis bei Individuen im Alter von 15 bis 16 Jahren, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre mit 3 Dosen Engerix B geimpft wurden, evaluiert.

	anamnestische Antwort				
				95 % KI	
Status vor der Provokationsdosis	N	n	%	LL	UL
Personen < 10 mI.E./ml	101	95	94,1	87.5	97.8
Personen ≥ 10 mI.E./ml	190	187	98,4	95.5	99.7
Gesamt	291	282	96,9	94.2	98.6

Stratifizierung basierend auf dem letzten verfügbaren Zeitpunkt vor Boosterdosis:

- Personen <10 mI.E./l = Personen mit einer Antikörperkonzentration von <10 mI.E./ml vor der Provokationsdosis
- Personen ≥10 mI.E./l = Personen mit einer Antikörperkonzentration von ≥10 mI.E./ml vor der Provokationsdosis

Die anamnestiche Antwort ist definiert als:

- Anti-HBs Antikörper-Konzentrationen ≥ 10 mIU/ml bei Individuen, die vor der Provokationsdosis seronegativ waren, oder
- Ein zumindest 4 facher Anstieg der anti-HBs Antikörper-Konzentration bei Individuen, die vor der Provokationsdosis seropositiv waren.

N = Anzahl der Individuen für die Ergebnisse vor und nach der Impfung verfügbar sind

n = Anzahl der Personen mit anamnestiche Antwort

% = Prozentanteil der Personen mit anamnestiche Antwort

95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; LL = Lower Limit (untere Grenze), UL = Upper Limit (obere Grenze)

Der primäre Endpunkt der Studie, definiert als Anteil (in Prozent) der Probanden mit einer anti-HBs Antikörper Konzentration ≥ 100 mIU/mL einen Monat nach der Provokationsdosis, wurde mit 90.8% (95% CI: 86.8; 93.8) berechnet. Die anti-HBs Antikörper GMC stiegen um das 156-Fache (von 26.5 to 4134.9 mIU/mL) als Antwort auf die Provokationsdosis.

Ähnliche Daten in Bezug auf Seroprotektionsraten und anamnestiche Antworten wurden in Probanden (N=279) im Alter von 12-13 Jahren erzielt.

- Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Ein eindeutiger Zusammenhang einer Hepatitis B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis B Infektion 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
Dinatriumphosphat-Dihydrat
Natriumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke.

Adsorbens, 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 bis + 8 °C). Nicht einfrieren.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Stabilitätsdaten weisen darauf hin, dass Engerix-B 10 µg/0,5 ml bis zu einer Temperatur von +37 °C 3 Tage lang und bis zu einer Temperatur von +25 °C 7 Tage lang stabil ist. Diese Information soll medizinischem Personal ausschließlich im Fall einer temporären Temperatur-Überschreitung als Anleitung dienen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit einem Butyl-Gummistopfen und Nadelkappe aus Gummi.

Packungsgrößen: 1 und 10, mit oder ohne Nadel.

0,5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Butyl-Gummistopfen.

Packungsgrößen: 1, 10 und 100.

Die Verschlusskappe und der Gummi-Kolbenstopfen der Fertigspritze sind aus synthetischem Gummi hergestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

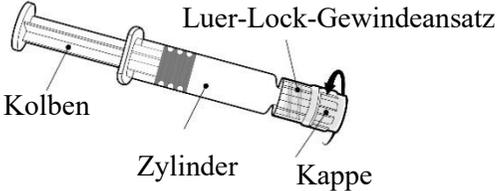
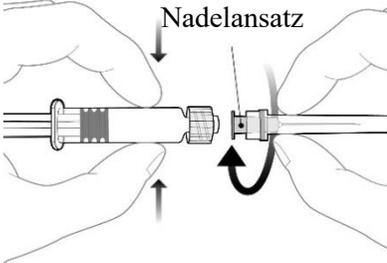
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 visuell auf Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Veränderung der physikalischen Beschaffenheit zu untersuchen. Sollte dies beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze muss verwendet und sofort verabreicht werden.

Anleitung für die Fertigspritze:

 <p>Das Diagramm zeigt eine Fertigspritze in der Draufsicht. Beschriftungen weisen auf den Kolben, den Luer-Lock-Gewindeansatz, den Zylinder und die Kappe hin.</p>	<p>Spritze beim Zylinder halten, nicht beim Kolben.</p> <p>Spritze öffnen, indem die Spritzenkappe gegen den Uhrzeigersinn gedreht wird.</p>
 <p>Das Diagramm zeigt die Hände, die die Nadel an den Luer-Lock-Gewindeansatz der Spritze anbringen. Ein Pfeil zeigt auf den Nadelansatz, und ein gebogener Pfeil zeigt die Drehbewegung im Uhrzeigersinn an.</p>	<p>Um die Nadel zu fixieren, Nadelansatz an den Luer-Lock-Gewindeansatz anbringen und um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn drehen, bis man spürt, dass sie schließt.</p> <p>Spritzenkolben nicht komplett aus dem Spritzenzylinder ziehen. Sollte dies jedoch passieren, Impfstoff nicht verabreichen.</p>

Entsorgung:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH., Wien.

8. ZULASSUNGSNUMMER

2-00145

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.05.1995 / 14.11.2008

Juni 2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich: 1 Fertigspritze

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen verfügbar.