

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEPLISAV B 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinante DNA, adjuvantiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)^{1,2} 20 Mikrogramm

¹Adjuvantiert mit 3 000 Mikrogramm des Adjuvans Cytidin-Phospho-Guanosin (CpG) 1018, eines 22-meren Phosphorothioat-Oligonukleotids (PS-ODN), welches, ähnlich wie in mikrobieller DNA-vorkommende, nicht-methylierte CpG-Sequenzmotive enthält.

² Hergestellt in Hefezellen (*Hansenula polymorpha*) durch rekombinante DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

HEPLISAV B wird angewendet bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren zur aktiven Immunisierung gegen eine Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV), die durch alle bekannten Subtypen des Hepatitis-B-Virus verursacht wird.

Die Anwendung von HEPLISAV B sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Man geht davon aus, dass eine Impfung mit HEPLISAV B auch gegen Hepatitis D schützt, da Hepatitis D (verursacht durch den Delta-Erreger) ohne eine Hepatitis-B-Infektion nicht auftritt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Erwachsene

Zwei Dosen zu jeweils 0,5 ml: eine Anfangsdosis gefolgt von einer zweiten Dosis 1 Monat später.

Auffrischimpfung

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder mit chronischem Nierenversagen kann eine Auffrischimpfung erforderlich sein (siehe „Nierenfunktionsstörung“). Eine 0,5-ml-Auffrischdosis sollte verabreicht werden, wenn die Antikörperspiegel unter die empfohlenen Werte fallen.

Besondere Personengruppen

Ältere Personen

Bei Erwachsenen ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) einschließlich Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen: vier Dosen zu je 0,5 ml: eine erste Dosis, gefolgt von einer zweiten Dosis 1 Monat später, einer dritten Dosis 2 Monate nach der ersten Dosis und einer vierten Dosis 4 Monate nach der ersten Dosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HEPLISAV B bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

HEPLISAV B ist intramuskulär (i.m.) in den Delta-Muskel zu injizieren. Eine Injektion in die Glutealregion (Gesäß) ist zu vermeiden.

Der Impfstoff darf nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere allergische Reaktion, wie z. B. Anaphylaxie, nach einer vorherigen Dosis eines beliebigen Hepatitis-B-Impfstoffs.

Überempfindlichkeit gegen Hefe.

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.

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung für den Fall anaphylaktischer Reaktionen infolge der Verabreichung des Impfstoffs einsatzbereit zur Verfügung stehen.

Begleiterkrankungen

Wie bei anderen Impfstoffen ist die Verabreichung von HEPLISAV B bei Patienten, die an einer akuten schweren fiebrigen Erkrankung leiden, zu verschieben. Das Vorliegen einer leichten Infektion stellt hingegen keine Kontraindikation für die Immunisierung dar.

Synkopen

Synkope (Ohnmacht) kann nach oder sogar vor jeder Impfung als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten. Dies kann während der Erholungsphase mit mehreren neurologischen Anzeichen einhergehen, wie z. B. vorübergehende Sehstörung, Parästhesie und tonisch-klonische Bewegungen der Gliedmaßen. Es ist wichtig, dass Maßnahmen zur Vorbeugung von Verletzungen ergriffen werden.

Grenzen der Wirksamkeit des Impfstoffs

Wie bei allen Impfstoffen wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Aufgrund der langen Inkubationszeit von Hepatitis B ist es möglich, dass zum Zeitpunkt der Immunisierung eine nicht erkannte HBV-Infektion vorliegt. In diesen Fällen wird durch HEPLISAV B einer HBV-Infektion möglicherweise nicht vorgebeugt.

HEPLISAV B beugt keinen Infektionen vor, die durch andere Erreger verursacht werden, die bekanntermaßen die Leber infizieren, wie z. B. Hepatitis-A-, Hepatitis-C- und Hepatitis-E-Viren.

Es liegen nur in sehr begrenztem Umfang Daten zur Immunantwort auf HEPLISAV B bei Personen vor, die als Reaktion auf andere Hepatitis-B-Impfstoffe keine schützende Immunantwort aufgebaut haben.

Immundefizienz

Bei Personen mit geschwächtem Immunsystem kann es zu einer verminderten Immunantwort auf HEPLISAV B kommen. Es liegen nur in sehr begrenztem Umfang Daten zur immungeschwächten Population vor. Es muss sichergestellt werden, dass eine schützende Antikörperkonzentration gemäß der Definition in den nationalen Empfehlungen und Richtlinien aufrechterhalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen oder HIV-Infektionen oder Hepatitis-C-Träger sollten von der Impfung gegen Hepatitis B nicht ausgeschlossen werden. Der Impfstoff könnte empfohlen werden, da eine HBV-Infektion bei diesen Patienten schwer ausfallen kann: Die Impfung mit HEPLISAV B sollte daher in jedem Einzelfall individuell vom Arzt in Erwägung gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die als Prä-Hämodialyse-Patienten gelten oder eine Hämodialyse erhalten, ein besonders hohes Risiko für eine Exposition gegenüber HBV und ein höheres Risiko für eine chronische Infektion besteht, muss sichergestellt werden, dass eine schützende Antikörperkonzentration gemäß der Definition in den nationalen Empfehlungen und Richtlinien aufrechterhalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro Dosis entsprechend 0,1 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da keine Daten zur gleichzeitigen Verabreichung von HEPLISAV B mit anderen Impfstoffen vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von HEPLISAV B mit anderen Impfstoffen nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Verabreichung von HEPLISAV B mit Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) wurde nicht untersucht. Jedoch sollten in Fällen, in denen HEPLISAV B zusammen mit einer Standarddosis HBIG verabreicht wird, diese an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von HEPLISAV B bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Impfung während der Schwangerschaft sollte nur dann durchgeführt werden, wenn das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob HEPLISAV B in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte neugeborene Kind bzw. den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Impfung mit HEPLISAV B verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Impfung für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von HEPLISAV B auf die Fertilität des Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

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

HEPLISAV B kann einen mäßigen Einfluss die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Einige der unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten Nebenwirkungen (z. B. Unwohlsein, Schwindelgefühl) können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind nach der Injektion auftretende Reaktionen, und zwar Schmerzen an der Injektionsstelle (41,7 %), Ermüdung (21,4 %), Kopfschmerzen (20,1 %), Unwohlsein (13,8 %) und Muskelschmerzen (12,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt und jeweils mit Angabe ihrer Häufigkeit nach Systemorganklassen gemäß MedDRA eingeteilt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($1/100, < 1/10$)

Gelegentlich: ($1/1\,000, < 1/100$)

Selten: ($1/10\,000, < 1/1\,000$)

Sehr selten: ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Das in klinischen Studien ermittelte Sicherheitsprofil gründet auf Daten zu 3 klinischen Pivotstudien an gesunden erwachsenen Probanden (N=9 365) und 1 klinischen Pivotstudie mit erwachsenen Studienteilnehmern mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die mit Hämodialyse behandelt wurden (N=119) und auf Sicherheit, einschließlich lokaler und systemischer Reaktionen nach der Injektion überwacht wurden; dazu wurden über einen 7-tägigen Zeitraum ab dem Tag der Impfung Tagebuchkarten verwendet. Das Reaktogenitätsprofil von HEPLISAV B bei 119 Hämodialysepatienten war im Allgemeinen mit dem von Gesunden vergleichbar.

Die Tabelle umfasst Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise mit der Impfung in Zusammenhang stehend angesehen und bei mit HEPLISAV B geimpften Personen in den oben aufgeführten klinischen Pivotstudien (N=9 484) sowie im Rahmen der Überwachung im Anschluss an das Inverkehrbringen beobachtet wurden.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ⁴
	Sehr selten	Anaphylaxie ²
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen ¹
	Selten	Schwindelgefühl, Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Gastrointestinale Symptome ³
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Unwohlsein ¹ , Ermüdung ¹ , Schmerzen an der Injektionsstelle ¹
	Häufig	Schwellung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Fieber ¹
	Gelegentlich	Jucken an der Injektionsstelle ²

¹ Mithilfe von Tagebuchkarten erfasste lokale und systemische Nebenwirkungen.

² Nach der Zulassung gemeldete Nebenwirkungen.

³ Beinhaltet die einzelnen bevorzugten Begriffe Nausea, Erbrechen, Diarröe und Abdominalschmerzen.

⁴ Beinhaltet die einzelnen bevorzugten Begriffe Urtikaria, Pruritus und Ausschlag.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung wurden für HEPLISAV B nach der Markteinführung gemeldet. Die nach einer Überdosierung gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich jenen nach normaler Verabreichung des Impfstoffs.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, virale Impfstoffe, Hepatitis-Impfstoff, ATC-Code: J07BC01

Wirkmechanismus

HEPLISAV B besteht aus rekombinantem Hepatitis-B-Oberflächenantigen und dem Adjuvans CpG 1018, einer 22-meren immunstimulatorischen PS-ODN-Sequenz.

HEPLISAV B induziert die Bildung spezifischer Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper).

Die biologischen Wirkungen von CpG 1018 finden lokal an der Injektionsstelle und an den drainierenden Lymphknoten statt. Der Adjuvans-Bestandteil CpG 1018 von HEPLISAV B hat die folgenden Wirkungen: (1) aktiviert die plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) über den Mustererkennungsrezeptor Toll-like-Rezeptor 9; (2) wandelt pDC in hocheffiziente antigenpräsentierende Zellen um, die das verarbeitete HBsAg an CD4-positive T-Zellen präsentieren; und (3) fördert die Differenzierung von Th1 T-Zellen durch die Produktion von IFN-alpha und IL-12. Diese Aktivierung führt zu einer starken und anhaltenden Antikörperantwort, wahrscheinlich aufgrund der raschen Bildung großer Anzahlen von Anti-HBs-Antikörper sezernierenden Plasmazellen und HBsAg-spezifischen B- und T-Gedächtniszellen.

Immunantworten auf HEPLISAV B

Aufgrund der Anwendung des hinreichend etablierten Immunkorrelats des Schutzes mit der Immunantwort (eine Anti-HBs-Antikörper-Konzentration von ≥ 10 mI.E./ml korreliert mit einem Schutz vor einer HBV-Infektion) wurden keine Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Die Immunogenität von HEPLISAV B wurde in 3 randomisierten, aktiv kontrollierten, gegenüber dem Beobachteten verblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien (HBV-10 mit Randomisierungsverhältnis 3:1, HBV-16 mit Randomisierungsverhältnis 4:1 und HBV-23 mit Randomisierungsverhältnis 2:1) unter Beteiligung von 9 365 Erwachsenen im Alter von 18 bis 70 Jahren, die HEPLISAV B erhielten, und 3 867 Erwachsenen, die den Hepatitis-B-Vergleichsimpfstoff (HepB-alum 20 mcg HBsAg) erhielten, untersucht. HEPLISAV B wurde mit einem 2-Dosis-Impfplan mit Dosisgabe in Monat 0 und Monat 1 verabreicht, während HepB-alum mit einem 3-Dosis-Impfplan mit Dosisgabe in Monat 0, 1 und 6 verabreicht wurde.

Die Merkmale der Patienten zu Studienbeginn waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnizität und Body-Mass-Index (BMI) zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. In der gepoolten Analyse, die alle 3 Studien umfasst, betrug das mittlere Alter im HEPLISAV-B- bzw. im HepB-alum-Arm 49,3 bzw. 49,4 Jahre, und der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen, die HEPLISAV B bzw. HepB-alum erhielten, betrug 50,8 % bzw. 51,5 %.

In den Studien wurden die Seroprotektionsraten (SPR: prozentualer Anteil aller geimpften Personen, deren Anti-HBs-Antikörper-Konzentrationen nach der Impfung bei ≥ 10 mI.E./ml lagen) nach der zweiten Dosis HEPLISAV B im Vergleich zu nach der dritten Dosis HepB-alum untersucht. Die SPR und der geometrische Mittelwert der Spitzenkonzentration (GMC) nach einem 2-Dosen-Impfplan mit HEPLISAV B waren in allen 3 Studien statistisch signifikant höher als nach einem 3-Dosen-Impfplan mit HepB-alum (die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz hinsichtlich der SPR

zwischen HEPLISAV B und HepB-alum war größer als 0 %; die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Verhältnis der GMC zwischen HEPLISAV B und HepB-alum war größer als 1) (Tabelle 1, Tabelle 2).

Tabelle 1 Vergleich der Seroprotektionsraten zwischen HEPLISAV B und HepB-alum in den Wochen mit den Spitzenkonzentrationen in den gepoolten Studien HBV-23, HBV-16 und HBV-10 (mITT-Population)

HEPLISAV B			HepB-alum			Differenz
N	n	SPR (%) (95 %-KI)	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	(HEPLISAV B - HepB-alum) (95 %-KI)
8 701	8 327	95,7 (95,3–96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2–80,8)	16,2 (14,8–17,6)

N = Anzahl auswertbarer Studienteilnehmer; n = Anzahl der Studienteilnehmer mit Seroprotektion; SPR = Seroprotektionsrate; KI = Konfidenzintervall.

Die Seroprotektion ist definiert als Anti-HBs ≥ 10 mI.E./ml.

Der Vergleich der Wochen mit der jeweiligen Spitzenkonzentration fand für HEPLISAV B in Woche 24 und für HepB-alum in Woche 28 statt.

Die Konfidenzintervalle für die Seroprotektionsraten werden mithilfe der Methode der zweiseitigen Clopper-Pearson-Intervalle berechnet.

Das Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wird mithilfe der Methode nach Miettinen und Nurminen ohne Stratifizierung berechnet.

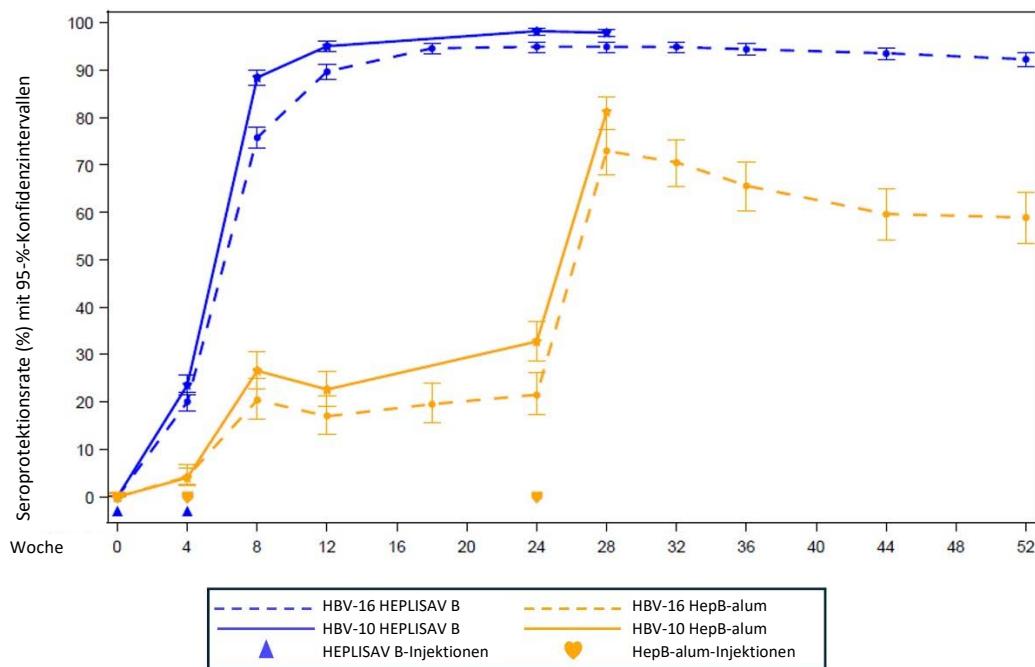
Tabelle 2 Vergleich der Anti-HBs-Antikörper-Konzentrationen im geometrischen Mittel in den Wochen mit der Spitzenkonzentration zwischen HEPLISAV B und HepB-alum in den gepoolten Studien HBV-23, HBV-16 und HBV-10 (mITT-Population)

HEPLISAV B		HepB-alum		GMC-Verhältnis
N	GMC (95 %-KI)	N	GMC (95 %-KI)	(HEPLISAV B / HepB-alum) (95 %-KI)
8 701	329,1 (317,1–341,5)	3 642	262,3 (236,4–291,1)	1,3 (1,1–1,4)

Die Woche mit der Spitzenkonzentration für HEPLISAV B ist Woche 24. Die Woche mit der Spitzenkonzentration für HepB-alum ist Woche 28.

Die SPR-Ergebnisse wurden bei jedem Studientermin in zwei der Pivot-Studien, HBV-10 (Woche 4 bis 28) und HBV-16 (Woche 4 bis 52), erfasst. HEPLISAV B induzierte bei allen Terminen in beiden Studien signifikant höhere SPR als HepB-alum (Abbildung 1).

Abbildung 1 Seroprotektionsraten an Studien-Terminen aus den Studien HBV-16 und HBV-10 (Per-Protokoll-Population)



In allen drei Studien waren bei älteren Erwachsenen, Männern, Personen mit Adipositas, Rauchern und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die durch HEPLISAV B induzierten SPR statistisch signifikant höher als die durch HepB-alum induzierten SPR (Tabelle 3).

Tabelle 3 Vergleich der Seroprotektionsraten zwischen HEPLISAV B und HepB-alum in den Wochen mit den Spitzenkonzentrationen nach Kategorie in den gepoolten Studien HBV-23, HBV-16 und HBV-10 (mITT-Population)

Kategorie	HEPLISAV B			HepB-alum			Differenz (HEPLISAV B - HepB-alum) (95 %-KI)
	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	
Alle Studienteilnehmer	8 701	8 327	95,7 (95,3–96,1)	3 643	3 298	79,5 (78,2–80,8)	16,2 (14,8–17,6)
Altersgruppe (Jahre)							
18–29	527	526	99,8 (98,9–100,0)	211	196	92,9 (88,5–96,0)	6,9 (4,1–11,2)
30–39	1 239	1 227	99,0 (98,3–99,5)	545	483	88,6 (85,7–91,2)	10,4 (7,9–13,4)
40–49	2 377	2 310	97,2 (96,4–97,8)	963	771	80,1 (77,4–82,5)	17,1 (14,6–19,8)
50–59	2 712	2 578	95,1 (94,2–95,8)	1 120	872	77,9 (75,3–80,3)	17,2 (14,7–19,8)
≥ 60	1 846	1 686	91,3 (90,0–92,6)	804	576	71,6 (68,4–74,7)	19,7 (16,4–23,1)
Geschlecht							
Männlich	4 274	4 055	94,9 (94,2–95,5)	1 765	1 361	77,1 (75,1–79,1)	17,8 (15,7–19,9)
Weiblich	4 427	4 272	96,5 (95,9–97,0)	1 878	1 537	81,8 (80,0–83,6)	14,7 (12,9–16,5)
BMI-Stratum							
< 30 kg/m ²	4 904	4 728	96,4 (95,9–96,9)	2 069	1 756	84,9 (83,3–86,4)	11,5 (10,0–13,2)

Kategorie	HEPLISAV B			HepB-alum			Differenz (HEPLISAV B - HepB-alum) (95 %-KI)
	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	N	n	SPR (%) (95 %-KI)	
$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	3 789	3 591	94,8 (94,0–95,5)	1 570	1 140	72,6 (70,3–74,8)	22,2 (19,9–24,5)
Raucherstatus							
Raucher	2 634	2 538	96,4 (95,6–97,0)	1 130	852	75,4 (72,8–77,9)	21,0 (18,4–23,6)
Nichtraucher	6 067	5 789	95,4 (94,9–95,9)	2 513	2 046	81,4 (79,8–82,9)	14,0 (12,4–15,7)
Typ-2-Diabetes-mellitus-Status und Altersgruppe (Jahre)							
Mit T2D 20–39	38	37	97,4 (86,2–99,9)	16	12	75,0 (47,6–92,7)	22,4 (5,1–47,5)
40–49	163	151	92,6 (87,5–96,1)	67	49	73,1 (60,9–83,2)	19,5 (9,2–31,7)
50–59	334	303	90,7 (87,1–93,6)	160	108	67,5 (59,7–74,7)	23,2 (15,6–31,4)
≥ 60	377	320	84,9 (80,9–88,3)	165	97	58,8 (50,9–66,4)	26,1 (17,9–34,5)

BMI = Body-Mass-Index; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl auswertbarer Studienteilnehmer; n = Anzahl der Studienteilnehmer mit Seroprotektion; SPR = Seroprotektionsrate; T2D = Typ-2-Diabetes mellitus.

Die Seroprotektion ist definiert als Anti-HBs-Antikörper = 10 mI.E./ml.

Der Vergleich der Wochen mit der jeweiligen Spitzenkonzentration fand für HEPLISAV B in Woche 24 und für HepB-alum in Woche 28 statt.

Die Konfidenzintervalle für die Seroprotektionsraten werden mithilfe der Methode der zweiseitigen Clopper-Pearson-Intervalle berechnet.

Das Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wird mithilfe der Methode nach Miettinen und Nurminen ohne Stratifizierung berechnet.

Hämodialyse

In einer unverblindeten, einarmigen, multizentrischen Phase-I-Studie mit 119 Erwachsenen mit Nierenerkrankung im Endstadium, die sich einer Hämodialyse unterzogen, erhielten die Patienten ein 4-Dosen-Schema von HEPLISAV B nach 0, 1, 2 und 4 Monaten. Das Durchschnittsalter betrug 59,9 Jahre, 60,5 % der Patienten waren männlich und 39,5 % weiblich.

In der primären Analyse wurde die SPR 5 Monate nach der ersten HEPLISAV-B-Dosis bewertet. Bei 75 Teilnehmern, die alle 4 HEPLISAV-B-Dosen erhalten hatten, betrug die SPR 89,3 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 80,1 %; 95,3 %). In sekundären Analysen wiesen 81,3 % (95 %-KI: 70,7 %; 89,4 %) der Patienten eine Anti-HBs-Konzentration von $\geq 100 \text{ mIU/ml}$ auf. Der geometrische Mittelwert der Anti-HBs-Konzentration betrug 1 061,8 mIU/ml (95 %-KI: 547,2, 2 060,2).

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie mit 116 erwachsenen Patienten mit hämodialysepflichtiger CKD, die auf vorherige Hepatitis-B-Impfungen nicht angesprochen hatten, erhielten die Teilnehmer ein Auffrischimpfungs-Schema mit 1 Dosis HEPLISAV B oder HepB-AS04C oder aber eine doppelte Auffrischimpfungs-Dosis HepB-alum.

Die SPR in Woche 4 war in der HEPLISAV B-Gruppe (42,1 %, n = 16/38) höher als in der HepB-alum-Gruppe (18,9 %, n = 7/37) und in der HepB-AS04C-Gruppe (29,3 %, n = 12/41). In Woche 12 betrug die SPR 24,3 % (n = 9/37) in der HEPLISAV B-Gruppe, 13,9 % (n = 5/36) in der HepB-alum-Gruppe und 26,8 % (n = 11/41) in der HepB-AS04C-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HEPLISAV B eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Prävention von

Hepatitis-B-Virusinfektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des in HEPLISAV B verwendeten Hepatitis-B-Oberflächenantigens wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einfacher und wiederholter Gabe (einschließlich lokaler Verträglichkeit) und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Di-Natriumphosphat-Dodecahydrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

Für die 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). Nicht einfrieren.
Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Spritzenverschluss (Isopren-Brombutyl-Synthetikkautschuk) und Kolbenstopfen (Chlorbutylkautschuk). Der Spritzenverschluss und der Stopfen der Fertigspritze enthalten keinen Naturlatex.

Packungsgrößen von 1 und 5 Fertigspritzen ohne Nadel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

HEPLISAV B ist eine klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit und sollte im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Nicht anwenden, wenn das Erscheinungsbild hiervon abweicht.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

• **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im Internetportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

1 Fertigspritze ohne Nadel

5 Fertigspritzen ohne Nadel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HEPLISAV B 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinante DNA, adjuvantiert)
Zur Anwendung bei Erwachsenen

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (0,5 ml) enthält:
20 Mikrogramm Hepatitis-B-Oberflächenantigen (adjuvantiert) mit 3 000 Mikrogramm CpG 1018 als
Adjuvans.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Di-Natriumphosphat-Dodecahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

5 Fertigspritzen ohne Nadel

1 Fertigspritze ohne Nadel

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDRE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1503/001
EU/1/20/1503/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett der Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

HEPLISAV B
20- μ g-Injektion
Hepatitis-B-Impfstoff

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.m.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

HEPLISAV B 20 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze Hepatitis-B-Impfstoff (rekombinante DNA, adjuvantiert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist HEPLISAV B und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie HEPLISAV B erhalten?
3. Wie wird HEPLISAV B verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist HEPLISAV B aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist HEPLISAV B und wofür wird es angewendet?

HEPLISAV B ist ein Impfstoff zur Anwendung bei Erwachsenen ab einem Alter von 18 Jahren zum Schutz vor Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus.

HEPLISAV B kann auch Schutz vor Hepatitis D bieten, die nur bei Personen auftreten kann, die eine Hepatitis-B-Infektion haben.

Was ist Hepatitis B?

- Hepatitis B ist eine Infektionskrankheit der Leber, die durch ein Virus verursacht wird. Eine Hepatitis-B-Virusinfektion kann schwerwiegende Leberprobleme wie „Zirrhose“ (Vernarbung der Leber) oder Leberkrebs verursachen.
- Manche mit dem Hepatitis-B-Virus infizierten Personen werden zu Trägern, was bedeutet, dass sie sich möglicherweise nicht krank fühlen, aber das Virus weiter im Körper haben und weiterhin andere Personen infizieren können.
- Die Krankheit breitet sich aus, indem das Hepatitis-B-Virus durch den Kontakt mit den Körperflüssigkeiten einer infizierten Person, wie z. B. in Vagina, Blut, Samenflüssigkeit oder Spucke (Speichel), in den Körper gelangt. Eine Mutter, die Träger des Virus ist, kann das Virus außerdem bei der Geburt an ihr Kind weitergeben.
- Die Hauptanzeichen der Erkrankung sind unter anderem leichte Anzeichen wie bei einer Grippe (wie z. B. Kopfschmerzen, Fieber und starke Müdigkeit), dunkler Urin, blasser Stuhl (Fäzes) sowie Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht). Manche Personen mit Hepatitis B sehen jedoch nicht krank aus bzw. fühlen sich nicht krank.

Wie HEPLISAV B wirkt

Wenn einer Person der Impfstoff HEPLISAV B verabreicht wird, unterstützt dieser das natürliche Abwehrsystem (Immunsystem) des Körpers, einen spezifischen Schutz (Antikörper) gegen das Hepatitis-B-Virus zu bilden.

- HEPLISAV B enthält ein Adjuvans, also einen Stoff, der die Herstellung von Antikörpern im Körper verbessert und für einen länger anhaltenden Schutz sorgt.
- Eine Impfserie mit zwei Injektionen HEPLISAV B ist erforderlich, um vollumfänglichen Schutz gegen Hepatitis B zu erlangen.
- HEPLISAV B wird nicht zur Behandlung von bereits mit dem Hepatitis-B-Virus infizierten Personen angewendet, auch nicht bei Personen, die mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert wurden und daraufhin zu Infektionsträgern geworden sind.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie HEPLISAV B erhalten?

Sie dürfen HEPLISAV B nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen einen der Bestandteile dieses Impfstoffs, einschließlich Hefe (siehe Abschnitt 6) sind. Zu den Anzeichen einer allergischen Reaktion können unter anderem juckende Haut, Ausschlag, Kurzatmigkeit und Anschwellen von Gesicht oder Zunge zählen.
- wenn bei Ihnen nach Erhalt von HEPLISAV B in der Vergangenheit eine plötzliche lebensbedrohliche allergische Reaktion aufgetreten ist.

HEPLISAV B darf nicht verabreicht werden, wenn einer der vorstehenden Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Impfung mit HEPLISAV B mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie HEPLISAV B erhalten:

- Wenn Sie eine Allergie gegen einen der Bestandteile von HEPLISAV B haben (siehe Abschnitt 6).
- Wenn Sie in der Vergangenheit nach Erhalt eines Impfstoffs gesundheitliche Probleme hatten.
- Nach oder sogar vor jeder Injektion kann es zu Ohnmacht kommen. Informieren Sie daher den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie bei einer früheren Injektion ohnmächtig geworden sind.
- Wenn Sie krank sind und hohes Fieber haben, werden Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal die Impfung auf einen Zeitpunkt verschieben, zu dem Sie sich besser fühlen. Eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte kein Problem darstellen, Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal werden entscheiden, ob Sie trotzdem geimpft werden können.

Wenn Sie aufgrund eines Nierenproblems dialysepflichtig sind oder wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist, muss Ihr Arzt möglicherweise einen Bluttest durchführen, um zu prüfen, ob die Impfung ausreichend gewirkt hat, damit Sie vor Hepatitis B geschützt sind.

HEPLISAV B schützt Sie nicht vor anderen Leberinfektionen wie Hepatitis A, C und E.

Wie jeder Impfstoff schützt HEPLISAV B möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Sollten Sie sich nicht sicher sein, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie HEPLISAV B erhalten.

Kinder und Jugendliche

Da HEPLISAV B bei jungen Personen unter 18 Jahren nicht vollständig geprüft wurde, darf es in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Anwendung von HEPLISAV B zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel oder Impfstoffe einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel oder Impfstoffe eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel oder Impfstoffe einzunehmen/anzuwenden.

Wenn HEPLISAV B zum gleichen Zeitpunkt wie eine Injektion mit „Immunglobulinen“ gegen Hepatitis B verabreicht wird, die gegeben werden würde, um einen sofortigen kurzzeitigen Schutz vor einer Hepatitis-B-Infektion zu bieten, werden Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass die beiden Injektionen in unterschiedliche Körperteile verabreicht werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

Es ist nicht bekannt, ob HEPLISAV B in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob Sie das Stillen unterbrechen oder auf die Impfung mit HEPLISAV B verzichten sollen. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch der Nutzen der Impfung für die Frau zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Möglicherweise fühlen Sie sich nach dem Erhalt von HEPLISAV B müde, schwindelig oder bekommen Kopfschmerzen. Führen Sie in diesem Fall kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen oder Werkzeuge.

HEPLISAV B enthält Natrium und Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro Dosis entsprechend 0,1 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird HEPLISAV B verabreicht?

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden HEPLISAV B als eine Injektion in Ihren Muskel, in der Regel in Ihren Oberarm, verabreichen.

Für Erwachsene besteht die Impfserie aus 2 Injektionen:

- Die erste Injektion erfolgt an einem mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vereinbarten Datum.
- Die zweite Injektion erfolgt 1 Monat nach der ersten Injektion.

Für Erwachsene mit einem Nierenleiden, einschließlich derjenigen, die eine Hämodialyse erhalten, besteht die Impfserie aus 4 Injektionen:

- Die erste Injektion erfolgt an einem mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vereinbarten Datum.
- Die zweite Injektion erfolgt 1 Monat nach der ersten Injektion.
- Die dritte Injektion erfolgt 2 Monate nach der ersten Injektion
- Die vierte Injektion erfolgt 4 Monate nach der ersten Injektion

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie in Zukunft weitere Injektionen oder „Auffrischimpfungen“ benötigen.

Wenn Sie einen Folgetermin zum Erhalt von HEPLISAV B versäumen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt und vereinbaren Sie einen neuen Termin.

Sie müssen dafür sorgen, dass Sie alle Injektionen erhalten; anderenfalls sind Sie möglicherweise nicht vollständig geschützt. Sobald Sie die erste Injektion von HEPLISAV B erhalten haben, muss es sich auch bei der/den folgenden Injektion(en) um HEPLISAV B handeln (und nicht um eine andere Art von Hepatitis-B-Impfstoff).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen irgendwelche Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion auftreten.

Die Anzeichen können unter anderem Folgende sein: Anschwellen des Gesichts, niedriger Blutdruck, Atembeschwerden, Verlust des Bewusstseins, Fieber, Gelenksteife und Hautausschlag. Derartige Reaktionen treten in der Regel sehr bald nach der Injektion auf.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Schmerzen an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde
- Unwohlsein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwellung an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde
- Rötung an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde
- Fieber

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen (einschließlich Nesselsucht, Ausschlag und Juckreiz)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall
- Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen)
- Allergische Reaktionen (Nesselsucht, Ausschlag und Juckreiz)
- Jucken an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl
- Kribbeln (Parästhesie)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist HEPLISAV B aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was HEPLISAV B enthält

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Wirkstoffe:

Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) ^{1,2}	20 Mikrogramm
---	---------------

¹Adjuvantiert mit 3 000 Mikrogramm des Adjuvans CpG 1018, eines 22-meren Oligonukleotids mit immunstimulatorischer Sequenz

²Hergestellt in Hefezellen (*Hansenula polymorpha*) durch rekombinante DNA-Technologie
Der Stoff CpG 1018 ist in diesem Impfstoff als Adjuvan enthalten. Adjuvantien sind Stoffe, die in bestimmten Impfstoffen enthalten sind, um die schützenden Wirkungen des Impfstoffs zu beschleunigen, zu verbessern und/oder zu verlängern.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Di-Natriumphosphat-Dodecahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „HEPLISAV B enthält Natrium und Polysorbat 80“).

Wie HEPLISAV B aussieht und Inhalt der Packung

HEPLISAV B ist eine klare bis leicht milchige, farblose bis leicht gelbe Injektionslösung in einer Fertigspritze (0,5 ml).

HEPLISAV B ist in Packungen zu 1 und 5 Fertigspritzen ohne Nadeln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia,

Deutschland
Bavarian Nordic A/S
Tel.: +49 89 26200980

**Kύπρος, Latvija, Lietuva,
Luxembourg/Luxemburg, Magyarország,
Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska,
Portugal, România, Slovenija, Slovenská
republika, Suomi/Finland, Sverige**
Dynavax GmbH
Tél/Tel/Тел./Tlf/Τηλ/Sími/Puh:
+49 211 758450

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HEPLISAV B:

- ist eine klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gelbe Lösung und sollte im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Entsorgen Sie das Arzneimittel, wenn das Erscheinungsbild des Inhalts hiervon abweicht.
- ist intramuskulär (i.m.) in den Delta-Muskel des Oberarms zu injizieren.
- darf nicht in die Glutealregion (das Gesäß) verabreicht werden.
- darf nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreicht werden.
- darf Personen mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile nicht verabreicht werden.
- darf Personen, die an einer akuten, schweren, fieberhaften Erkrankung leiden, nicht verabreicht werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion, wie z. B. einer Erkältung, stellt keine Kontraindikation für die Immunisierung dar.
- darf nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollte eine geeignete medizinische Behandlung für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen infolge der Verabreichung von HEPLISAV B einsatzbereit zur Verfügung stehen.

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