

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 10 Mikrogramm/0,5 ml
Suspension zur Injektion
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
10 Mikrogramm
pro 0,5 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfakzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glas Typ I) mit 0,5 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 10, 25, 50, 100.
Einwegfertigspritzen können bei Bedarf geliefert werden.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 10 Mikrogramm/0,5 ml
Suspension zur Injektion in Fertigspritze
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
10 Mikrogramm
pro 0,5 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfakzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Glas Typ I) mit 0,5 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 10, 25

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 20 Mikrogramm/1 ml
Suspension zur Injektion in Fertigspritze
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
20 Mikrogramm
pro 1 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfakzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIg), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIg verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Glas Typ I) mit 1 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 10, 25

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 20 Mikrogramm/1 ml
Suspension zur Injektion
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
20 Mikrogramm
pro 1 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfkzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.

Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangssystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glas Typ I) mit 1 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 3, 10, 25, 100.
Einwegfertigspritzen können bei Bedarf geliefert werden.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 20 Mikrogramm/1 ml
Suspension zur Injektion, Mehrfachdosis
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 Dosen (10 x 1 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
20 Mikrogramm
pro 1 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfkzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butyl) mit 10 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 50.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

Bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen sollte jede Dosis mit einer sterilen Nadel und Spritze entnommen werden. Wie bei anderen Impfstoffen, ist jede Impfstoffdosis unter strikten aseptischen Bedingungen zu entnehmen und es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Kontamination des Inhaltes zu verhüten.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 10 Mikrogramm/0,5 ml
Suspension zur Injektion, Mehrfachdosis
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 Dosen (5 x 0,5 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
10 Mikrogramm
pro 0,5 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfkzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butyl) mit 2,5 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 50.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

Bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen sollte jede Dosis mit einer sterilen Nadel und Spritze entnommen werden. Wie bei anderen Impfstoffen, ist jede Impfstoffdosis unter strikten aseptischen Bedingungen zu entnehmen und es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Kontamination des Inhaltes zu verhüten.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENGERIX B 10 Mikrogramm/0,5 ml
Suspension zur Injektion, Mehrfachdosis
Rekombinanter Hepatitis-B-Impfstoff, adsorbiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 Dosen (10 x 0,5 ml):

Rekombinantes Hepatitis-B-Oberflächenantigen (S-Protein*), adsorbiert
10 Mikrogramm
pro 0,5 ml

* gewonnen aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*)

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ENGERIX B dient zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis-B (HBV), verursacht durch Viren aller bekannten Subtypen bei nicht-immunen Personen aller Altersgruppen. Die zu impfenden Personengruppen sind den offiziellen Impfempfehlungen 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsanleitung

Dosierung

Impfstoffdosis zu 20 µg: Eine Dosis zu 20 µg ist zur Verabreichung an Erwachsene und Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr bestimmt.

Impfstoffdosis zu 10 µg: Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis zum 16. Lebensjahr erhalten eine Dosis von 10 µg (in 0,5 ml Suspension). Die Erwachsenenendosis zu 20 µg HBsAg kann aber auch bei Kindern im Alter von 10 – 15 Jahren verwendet werden, wenn eine schlechte Impfakzeptanz vermutet wird, da bei dieser Dosierung nach zwei Impfungen ein höherer Prozentsatz an geschützten Impfungen (mit Antikörperspiegeln ≥ 10 I.E./l) erzielt wird.

Grundimmunisierung

Für einen optimalen Impfschutz ist eine Serie von drei intramuskulären Injektionen erforderlich.

Für die Grundimmunisierung werden zwei verschiedene Impfschemata empfohlen:

Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnellen Impfschutz und läßt eine bessere Patient compliance erwarten. Eine vierte Dosis sollte nach 12 Monaten gegeben werden. Bei Säuglingen ermöglicht dieses Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

Das Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 6 Monaten (mit einem größeren Abstand zwischen der zweiten und dritten Dosis) benötigt zwar mehr Zeit, führt aber zu höheren Anti-HBs-Antikörperspiegeln. Dieses Impfschema ist auch für Kinder im Schulalter bis zum vollendeten 16. Lebensjahr geeignet.

Die obengenannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den landesüblichen Impfpraktiken entsprechend modifiziert werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

In Ausnahmefällen, wo ein rascherer Impfschutz notwendig ist, z.B. bei Personen, die in Hochendemiegebiete reisen und die den Impfzyklus gegen Hepatitis B einen Monat vor der Abreise beginnen, kann bei Erwachsenen ein Schema mit drei i.m. Injektionen am Tag 0, 7 und 21 angewendet werden. Bei Anwendung dieses Schemas wird eine Auffrischungsimpfung 12 Monate nach der ersten Impfung empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, Serokonversionsraten).

Auffrischdosis

Die Notwendigkeit einer Auffrischdosis bei Gesunden, die eine Grundimmunisierung zu Ende geführt haben, ist nicht erwiesen. Soweit offizielle Impfprogramme auch Empfehlungen für eine Auffrischungsimpfung enthalten, sind diese dann entsprechend umzusetzen.

Für bestimmte Personengruppen oder Patienten, die einem erhöhten Hepatitis-B-Risiko ausgesetzt sein könnten (z.B. Dialysepatienten und andere immunsupprimierte Patienten), ist es ratsam, vorbeugend Auffrischdosen zu verabreichen, um einen Antikörperspiegel von ≥ 10 I.E./l zu gewährleisten.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe Ziffer 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Dosierungsempfehlungen für besondere Personengruppen (siehe Abschnitt Dosierung)

- Dosierungsempfehlung für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen mit ENGERIX B (10 µg) sollte unmittelbar nach der Geburt beginnen. Zwei Impfschemata können dabei zur Anwendung kommen. Es kann entweder das 0-1-2-12 oder das 0-1-6-Monate Impfschema verwendet werden, wobei das erste der beiden eine raschere Immunantwort bewirkt. Soweit verfügbar, empfiehlt sich die gleichzeitige Gabe (kontralateral) von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung verstärken kann.

- Dosierungsempfehlung bei erfolgter oder bei Verdacht auf erfolgte HBV-Exposition:

Bei kürzlich erfolgter HBV-Exposition (z.B. nach Verletzung mit einer kontaminierten Kanüle) kann die erste Dosis ENGERIX B gleichzeitig mit HBIG verabreicht werden; allerdings müssen die Injektionen an separaten Stellen vorgenommen werden. Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0-1-2-12 Monate) anzuwenden.

- Dosierungsempfehlung für chronische Hämodialyse-Patienten:

Bei chronischen Hämodialyse-Patienten umfaßt die Grundimmunisierung 4 Impfdosen zu 40 µg, (Impfschema 0-1-2-6: Erste Impfung = Tag 0, sowie 1 Monat, 2 Monate und 6 Monate nach der ersten Impfdosis). Das Immunisierungsschema sollte bei Erfordernis modifiziert werden, um sicherzustellen, daß ein Anti-HBs-Antikörperspiegel von mindestens 10 I.E./l gehalten wird.

Art der Anwendung

ENGERIX B sollte intramuskulär verabreicht werden, bei Erwachsenen und älteren Kindern bevorzugt in die Region des M.deltoideus (Deltamuskel), bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern in den ventro-lateralen Oberschenkelbereich.

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

4.3 Gegenanzeigen

ENGERIX B sollte nicht verabreicht werden an Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eine der im Impfstoff enthaltenen Substanzen, und auch nicht an Personen, die nach einer vorangegangenen Impfung mit ENGERIX B Anzeichen einer Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Wie bei anderen Impfstoffen, sollte die Verabreichung von ENGERIX B im Falle einer akuten und/oder mit hohem Fieber einhergehenden Erkrankung aufgeschoben werden. Klinisch leicht verlaufende Infektionen stellen jedoch keine Gegenanzeige für die Impfung dar.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Erreger verursacht werden, wie z.B. Hepatitis A, Hepatitis C und Hepatitis E, oder gegen andere die Leber schädigende Erreger.

Die Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchgewohnheit und Art der Verabreichung. Bei Personen, die mitunter weniger gut auf eine Hepatitis-B-Impfung ansprechen (Personen über 40 Jahre, Personen männlichen Geschlechts, Übergewichtige, Raucher), sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

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

ENGERIX B darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion, sowie Hepatitis-C-Virus-träger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis-B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann: Bei solchen Patienten sollte deshalb die Indikation zur Hepatitis-B-Impfung von Fall zu Fall entschieden werden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit eingeschränkter Immunantwort ist es möglich, daß nach der Grundimmunisierung keine ausreichenden Anti-HBs-Antikörperspiegel erzielt werden, und daß dieser Personengruppe evtl. zusätzliche Impfstoffdosen verabreicht werden müssen (siehe "Dosierungsempfehlungen für chronische Hämodialyse-Patienten.")

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

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-Antikörpertitern, vorausgesetzt die Injektionen werden an verschiedenen Stellen verabreicht.

ENGERIX B kann gleichzeitig mit BCG-, DTP-, DT- und/oder Polio-Impfstoffen gegeben werden, wenn sich dies mit einem von den Gesundheitsbehörden des Landes empfohlenen Impfplan vereinbaren läßt.

Ferner kann ENGERIX B gleichzeitig mit Masern-Mumps-Röteln-Impfstoffen, Haemophilus-influenzae Typ-b-Impfstoff und Hepatitis-A-Impfstoff verabreicht werden.

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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Einfluß von HBsAg auf die Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

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

Die Stillzeit stellt keine Kontraindikation dar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Auswirkung des Impfstoffes auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen ist unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

ENGERIX B wird im allgemeinen gut vertragen.

Nach weitverbreiteter Anwendung sind im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung folgende genannte unerwünschte Wirkungen aufgetreten, wobei wie bei anderen Hepatitis-B Impfstoffen, in vielen Fällen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert werden konnte.

Häufig

Injektionsstelle: vorübergehender Schmerz, Rötung, Verhärtung.

Selten

Allgemeinreaktionen: Müdigkeit, Fieber, Unwohlsein, grippeähnliche Symptome.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien.
Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Bauchschmerzen.
Leber und Gallengangsystem: erhöhte Leberenzymwerte.
Bewegungsapparat: Arthralgie, Myalgie.
Haut und Hautanhangsgebilde: Ausschlag, Pruritus, Urticaria.

Sehr selten

Allgemeinreaktionen: Anaphylaxie, Serumkrankheit.
Herz-Kreislauf-System: Synkope, Hypotonie.
Zentrales und peripheres Nervensystem: Paralyse, Neuropathie, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Opticus Neuritis und Multiple Sklerose), Enzephalitis, Enzephalopathie, Meningitis, Konvulsionen.
Hämatologische Erkrankung: Thrombozytopenie.
Bewegungsapparat: Arthritis.
Atemwege: bronchospasmusähnliche Symptome.
Haut und Hautanhangsgebilde: Angioödem, Erythema multiforme.
Gefäßsystem (extrakardial): Vaskulitis
Leukozyten und retikuloendotheliales System: Lymphadenopathie.

Die Auffrischimpfung wird ebenso gut vertragen wie die Impfungen der Grundimmunisierung.

Dieses Arzneimittel enthält Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung) als Konservierungsmittel, und deshalb können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (s. Abschnitt 4.3.).

4.9 Überdosierung

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Engerix-B ist ein Hepatitis-B Impfstoff. Die sterile Suspension enthält in gereinigter Form das wichtigste Virus-Oberflächenantigen, das durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wurde und an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.

Das Antigen wird aus gentechnisch veränderten Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) gewonnen, die das für das wichtigste Oberflächenantigen des Hepatitis-B Virus (HBV) kodierende Gen tragen. Dieses aus Hefezellen hergestellte Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) wird durch mehrere physikalisch-chemische Schritte gereinigt.

Das HBsAg tritt spontan ohne chemische Behandlung in sphärische Partikel von durchschnittlich 20 nm Durchmesser zusammen, die die nicht-glykosylierten HBsAg Polypeptide und eine hauptsächlich aus Phospholipiden bestehende Lipidmatrix enthalten. Ausgedehnte Untersuchungen haben ergeben, daß diese Partikel die charakteristischen Eigenschaften von natürlichem HBsAg aufweisen.

Der Impfstoff ist hochgereinigt und entspricht den WHO-Anforderungen für rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe. Bei seiner Herstellung werden keine Substanzen menschlicher Herkunft verwendet.

ENGERIX B induziert die Bildung spezifischer humoraler Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs-Antikörper). Eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 IE/l korreliert mit einem Schutz gegen eine HBV-Erkrankung.

Wirksamkeit des Impfschutzes

- Bei Risikogruppen:

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

Bei Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern wurde bei Immunisierung nach dem 0-1-2-12- oder dem 0-1-6-Monatsschema (ohne gleichzeitige Gabe von HBIg bei der Geburt) eine protektive Wirksamkeit von 95% beobachtet. Wenn der Impfstoff zum Zeitpunkt der Geburt jedoch gleichzeitig mit HBIg gegeben wurde, stieg die Schutzwirkung auf 98% an.

Bei gesunden Personen:

Bei Anwendung des 0-1-6-Monatsschemas weisen $\geq 96\%$ der Impflinge 7 Monate nach der ersten Impfung schützende Antikörperspiegel auf.

Wenn das 0-1-2-12-Monatsschema verwendet wird, weisen 15% der Impflinge einen Monat nach der ersten Impfdosis bzw. 89% einen Monat nach der dritten Dosis schützende Antikörperspiegel auf. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 95,8% der Impflinge schützende Antikörperspiegel festgestellt.

Das für Ausnahmefälle bestimmte 0-7-21-Tagesschema mit einer vierten Dosis nach 12 Monaten erzielt innerhalb von 1 bzw. 5 Wochen nach der dritten Dosis bei 65,2% bzw. 76% der Impflinge schützende Antikörperspiegel. Einen Monat nach der vierten Dosis wurden bei 98,6% der Impflinge protektive Antikörperspiegel erzielt.

Reduktion der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde eine deutliche Beziehung nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6-14 Jahren beobachtet wurde, führt die Verhütung einer Hepatitis-B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die vorklinischen Sicherheitsdaten entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Wasserhaltiges Aluminiumoxid, Thiomersal, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Dinatriumphosphatdihydrat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

ENGERIX B darf nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Der Impfstoff ist bei +2°C bis + 8°C zu lagern.
Nicht einfrieren! Gefrorener Impfstoff ist zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasfläschchen (Glas Typ I) mit Stopfen (aus Butyl) mit 5 ml Suspension. Packungsgrößen: 1, 50.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

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. Bei Abweichungen im Aussehen des Inhaltes, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Vor Verabreichung ist der Impfstoff visuell auf das evtl. Vorhandensein von Fremdpartikeln und/oder Verfärbung zu untersuchen.

Bei Verwendung von Mehrdosenbehältnissen sollte jede Dosis mit einer sterilen Nadel und Spritze entnommen werden. Wie bei anderen Impfstoffen, ist jede Impfstoffdosis unter strikten aseptischen Bedingungen zu entnehmen und es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine Kontamination des Inhaltes zu verhüten.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION