

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Engerix-B Kinder
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Hepatitis-B (rDNA)-Impfstoff (adsorbiert)
(HBV)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:
Hepatitis-B-Oberflächen-
antigen^{1,2} 10 Mikrogramm

¹ Adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid Gesamt: 0,25 Milligramm Al³⁺

² Hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) durch rekombinante DNA-
Technologie

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.
Die Suspension ist leicht milchig-weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Engerix-B Kinder ist indiziert zur aktiven Im-
munisierung von Neugeborenen, Säuglingen,
Kindern und Jugendlichen bis zum
vollendeten 16. Lebensjahr gegen Hepati-
tis B, verursacht durch Hepatitis-B-Viren
(HBV) aller bekannten Subtypen. Die zu imp-
fenden Personengruppen sind den offiziellen
Impfempfehlungen zu entnehmen.

Es kann erwartet werden, dass eine Hepa-
titis-D-Erkrankung ebenfalls durch Immuni-
sierung mit Engerix-B Kinder vermieden wird,
da Hepatitis D (verursacht durch das Delta-
Agens) ohne Hepatitis-B-Infektion nicht vor-
kommt.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungDosierungsanleitung

Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/0,5 ml) ist
für Neugeborene, Säuglinge, Kinder und
Jugendliche bis zum vollendeten 16. Le-
bensjahr bestimmt.

Engerix-B Erwachsene (20 µg HBs-Ag/1 ml)
ist für Erwachsene und Jugendliche ab
dem vollendeten 16. Lebensjahr bestimmt.

Wenn das Risiko für eine Hepatitis-B-Infek-
tion während der Immunisierung gering ist
und die Einhaltung der kompletten Impfse-
rie sichergestellt ist, kann bei Kindern und
Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum
vollendeten 16. Lebensjahr auch Engerix-B
Erwachsene (20 µg HBs-Ag/1 ml) mit einem
2-Dosen-Impfschema verwendet werden
(siehe Abschnitt 5.1 und Fachinformation
von Engerix-B Erwachsene).

Grundimmunisierungsschemata

– Neugeborene, Kinder und Jugendliche
bis zum vollendeten 16. Lebensjahr:

Für die Grundimmunisierung werden zwei
verschiedene Impfschemata empfohlen:

1. Das Impfschema mit Impfungen im Mo-
nat 0, 1, 6 führt zu hohen Antikörperkon-
zentrationen und zu einem in der Regel
optimalen Schutz im Monat 7.

2. Das beschleunigte Impfschema mit Imp-
fungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermög-
licht einen schnelleren Aufbau des Impf-
schutzes und lässt eine bessere Einhal-
tung des Impfplans erwarten. Da die Anti-
körperkonzentration nach der dritten Dosis
niedriger als nach dem 0, 1, 6-Monate-
Impfschema ist, sollte eine vierte Dosis
nach 12 Monaten gegeben werden, um
einen Langzeitschutz zu induzieren. Bei
Säuglingen ermöglicht dieses Impfsche-
ma die gleichzeitige Verabreichung von
Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Imp-
fungen im Kindesalter.

– Patienten mit Niereninsuffizienz einschließ-
lich Hämodialyse-Patienten:

Patienten mit Niereninsuffizienz einschließ-
lich Hämodialyse-Patienten zeigen eine
verminderte Immunantwort auf Hepatitis-
B-Impfstoffe. Es kann entweder das 0, 1,
6-Monate-Impfschema oder das beschleu-
nigte Impfschema (0, 1, 2, 12 Monate) mit
Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/ 0,5 ml)
angewendet werden. Erfahrungen bei Er-
wachsenen zeigen, dass die Impfung mit
einer höheren Antigenmenge die Immunant-
wort verbessert. Eine Antikörpertestung
nach der Impfung wird empfohlen. Um eine
schützende Anti-HBs-Antikörperkonzent-
ration von mindestens 10 ml.E./ml sicher-
zustellen, können zusätzliche Impfstoffdo-
sen erforderlich sein.

– Bekannte oder vermutete HBV-Exposition:
Im Falle einer HBV-Exposition (z. B. nach
Verletzung mit einer kontaminierten Nadel)
kann die erste Dosis Engerix-B Kinder
gleichzeitig mit Hepatitis-B-Immunglobulin
(HBIG) verabreicht werden. Die Injektionen
müssen an verschiedenen Gliedmaßen vor-
genommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Es wird empfohlen, das beschleunigte
Impfschema (0, 1, 2, 12 Monate) anzuwen-
den.

– Neugeborene von HBsAg-positiven Müt-
tern:

Die Immunisierung dieser Neugeborenen
mit Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/0,5 ml)
sollte unmittelbar nach der Geburt begin-
nen. Zwei Impfschemata können dabei zur
Anwendung kommen. Es kann entweder das
0, 1, 2, 12-Monate- oder das 0, 1, 6-Mona-
te-Impfschema verwendet werden, wobei
das erste der beiden eine raschere Immun-
antwort bewirkt. Soweit verfügbar, emp-
fiehl sich die gleichzeitige, kontralaterale
Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglo-
bulin (HBIG), da dies die Schutzwirkung
verstärken kann.

Die oben genannten Impfschemata können
im Hinblick auf die Impftermine den natio-
nalen Impfempfehlungen angepasst wer-
den, um gegebenenfalls die gleichzeitige
Verabreichung mit anderen empfohlenen
Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermög-
lichen.

Auffrischimpfung

Nach aktueller Datenlage ist eine Auffrisch-
impfung bei immunkompetenten Personen,
die auf eine vollständige Grundimmunisie-
rung geantwortet haben, nicht notwendig.
Jedoch sollte bei immunsupprimierten
Personen (z. B. Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz, Hämodialyse-Patienten,

HIV-positive Patienten) eine Auffrischimpfung
verabreicht werden, um eine schützende
Anti-HBs-Antikörperkonzentration von min-
destens 10 ml.E./ml aufrecht zu erhalten.
Bei diesen Personen wird ein serologischer
Test alle 6 bis 12 Monate empfohlen.

Nationale Empfehlungen zur Auffrischimp-
fung sollten beachtet werden.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-
Impfstoffen

Siehe unter Abschnitt 4.5.

Art der Anwendung

Engerix-B Kinder ist intramuskulär zu inji-
zieren, bei Kindern vorzugsweise in den M.
deltoides, bei Neugeborenen, Säuglingen
und Kleinkindern bevorzugt in den antero-
lateralen Bereich des Oberschenkels.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder
einer Blutgerinnungsstörung darf der Impfstoff
ausnahmsweise subkutan verabreicht
werden.

4.3 Gegenanzeigen

Engerix-B Kinder darf nicht angewendet
werden bei Personen mit Überempfindlich-
keit gegen den Wirkstoff oder einen der in
Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Be-
standteile oder bei Personen mit Überemp-
findlichkeitsreaktionen nach einer früheren
Verabreichung von Engerix-B Kinder.

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Imp-
fung mit Engerix-B Kinder bei Personen, die
an einer akuten, schweren, mit Fieber ein-
hergehenden Erkrankung leiden, auf einen
späteren Zeitpunkt verschoben werden.
Ein banaler Infekt stellt jedoch keine Kon-
traindikation für eine Impfung dar.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer
Arzneimittel zu verbessern, müssen die Be-
zeichnung des Arzneimittels und die Char-
genbezeichnung des angewendeten Arz-
neimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besonders bei Jugendlichen kann es als
psychogene Reaktion auf die Nadelinjek-
tion nach oder sogar vor einer Impfung zu
einer Synkope (Ohnmacht) kommen. Diese
kann während der Erholungsphase von
verschiedenen neurologischen Symptomen
wie vorübergehende Sehstörung, Parästhe-
sie und tonisch-klonische Bewegungen der
Gliedmaßen begleitet sein. Es ist wichtig,
Maßnahmen zu ergreifen, um Verletzungen
durch die Ohnmacht zu verhindern.

Engerix-B Kinder sollte nicht in die Gesäß-
muskulatur (Glutealregion) oder intradermal
verabreicht werden, da dies zu einer
schwächeren Immunantwort führen kann.

Engerix-B Kinder darf unter keinen Um-
ständen intravasal verabreicht werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen soll-
ten für den seltenen Fall einer anaphylak-
tischen Reaktion nach Verabreichung des
Impfstoffes stets entsprechende medizi-
nische Behandlungs- und Überwachungs-
möglichkeiten sofort verfügbar sein.

Schutz

Bedingt durch die lange Inkubationszeit der Hepatitis B ist es möglich, dass eine unerkannte Infektion bereits zum Zeitpunkt der Impfung vorliegt. In solchen Fällen ist es möglich, dass eine Impfung eine Hepatitis B nicht verhindern kann.

Die Impfung mit Engerix-B Kinder schützt nicht vor Infektionserkrankungen der Leber, die durch andere Erreger wie z. B. Hepatitis-A-, Hepatitis-C- oder Hepatitis-E-Viren verursacht werden.

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

Es wurde eine Reihe von Faktoren beobachtet, die die Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe verringern. Zu diesen Faktoren gehören: männliches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, der Verabreichungsweg des Impfstoffes und einige vorbestehende chronische Erkrankungen. Bei Personen, bei denen das Risiko besteht, dass nach einer vollständigen Impfserie mit Engerix-B Kinder keine Seroprotektion erreicht wird, sollte eine serologische Überprüfung der Antikörperkonzentration in Betracht gezogen werden. Bei Personen, die keine oder eine nicht ausreichende Immunantwort nach der vollständigen Impfserie zeigen, sollte die Verabreichung zusätzlicher Impfdosen in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung oder HIV-Infektion sowie Hepatitis-C-Virussträger sollten nicht von einer Impfung gegen Hepatitis B ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung zur Impfung sollte deshalb erwogen werden, weil die Hepatitis B gerade bei diesen Patienten einen schweren Verlauf nehmen kann. Der Arzt sollte daher über eine Hepatitis-B-Impfung individuell entscheiden. Bei HIV-infizierten Patienten sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten und bei Personen mit Störungen des Immunsystems wird nach der Grundimmunisierung unter Umständen keine ausreichende Anti-HBs-Antikörperkonzentration erreicht, so dass in diesen Fällen die Verabreichung weiterer Impfdosen erforderlich sein kann.

Frühgeborene

Das potentielle Risiko von Apnoen und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung über 48–72 Stunden sollte im Rahmen der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die in der Vorgeschichte Zeichen einer unreifen Atmung gezeigt haben. Da der Nutzen der Impfung für diese Kinder hoch ist, sollte sie ihnen weder vorenthalten noch verschoben werden.

Natriumgehalt

Dieser Impfstoff enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. er ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Engerix-B Kinder und einer Standarddosis von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) führt nicht zu einer niedrigeren Anti-HBs-Antikörperkonzentration, vorausgesetzt, die Injektionen werden in verschiedene Gliedmaßen verabreicht.

Engerix-B Kinder kann gleichzeitig mit Haemophilus-influenzae-Typ-b-, BCG-, Hepatitis-A-, Polio-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Diphtherie-, Tetanus- und/oder Pertussis-Impfstoffen verabreicht werden.

Engerix-B Kinder kann gleichzeitig mit einem humanen Papillomvirus- (HPV-) Impfstoff verabreicht werden.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Engerix-B und Cervarix (HPV-Impfstoff) zeigte sich keine klinisch relevante Beeinträchtigung der Antikörperantwort auf die HPV-Antigene. Die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen waren bei der gleichzeitigen Verabreichung niedriger; die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt, da die Seroprotektionsraten unverändert blieben. Der Anteil der Personen mit einer Anti-HBs-Antikörperkonzentration von ≥ 10 ml.E./ml betrug 97,9% bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Engerix-B und 100% bei der alleinigen Verabreichung von Engerix-B.

Die gleichzeitige Verabreichung von unterschiedlichen Impfstoffen sollte stets in verschiedene Gliedmaßen erfolgen.

Engerix-B Kinder kann zur Beendigung einer Grundimmunisierung verwendet werden, die mit aus Blutplasma gewonnenen bzw. anderen gentechnisch hergestellten Hepatitis-B-Impfstoffen begonnen wurde. Wird eine Auffrischimpfung gewünscht, kann Engerix-B Kinder auch Personen verabreicht werden, die vorher eine Grundimmunisierung mit aus Plasma gewonnenen oder mit anderen, gentechnisch hergestellten Hepatitis-B-Impfstoffen erhalten haben.

Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit geschwächtem Immunsystem keine ausreichende Immunantwort erzielt (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Wirkung des HBs-Antigens auf die Embryonal- und Fötalentwicklung des Menschen wurde nicht untersucht.

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

Stillzeit

Die Wirkung von Engerix-B Kinder auf gestillte Säuglinge nach Impfung der Mütter

wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Engerix-B Kinder in die Muttermilch übergeht.

Das Stillen stellt keine Kontraindikation für die Impfung dar.

Fertilität

Engerix-B Kinder wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

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

Engerix-B Kinder hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf Daten von 5 329 Probanden aus 23 Studien.

Die jetzige Formulierung von Engerix-B Kinder enthält kein Thiomersal (eine organische Quecksilberverbindung). Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Anwendung sowohl von Thiomersal-haltigen Formulierungen als auch der Thiomersal-freien Formulierung berichtet.

In einer klinischen Studie, die mit der jetzigen Formulierung (Thiomersal-freie Formulierung) durchgeführt wurde, war die Häufigkeit von Schmerzen, Rötung, Schwellung, Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Appetitlosigkeit und Fieber vergleichbar mit der Häufigkeit, die in klinischen Studien mit den früheren, Thiomersal-haltigen Impfstoffformulierungen beobachtet wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeiten pro Dosis werden wie folgt angegeben:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Sehr selten	($< 1/10\ 000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der Anwendung nach der Markteinführung wurden Fälle von Überdosierung berichtet. Die unerwünschten Ereignisse,

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Klinische Studien		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Schwindel
	Selten	Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Myalgie
	Selten	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Müdigkeit
	Häufig	Fieber ($\geq 37,5$ °C), Unwohlsein, Schwellung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle (wie Verhärtung)
	Gelegentlich	Grippeähnliche Beschwerden
Anwendungserfahrung nach der Markteinführung		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt	Meningitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaxie, allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen und Reaktionen ähnlich der Serumkrankheit
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Enzephalitis, Enzephalopathie, Krampfanfälle, Lähmung, Neuritis (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, Optikusneuritis und Multiple Sklerose), Neuropathie, Hypästhesie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Vaskulitis, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nicht bekannt	Apnoe bei sehr unreifen Frühgeborenen (geboren vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Erythema exsudativum multiforme, Angioödem, Lichen ruber planus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Arthritis, Muskelschwäche

Tabelle 2

Seroprotektionsrate	N	n	%	95 % KI	
				UG	OG
zum Zeitpunkt der Verabreichung der zusätzlichen Dosis	72	39	54,2	42,0	66,0
einen Monat nach der zusätzlichen Dosis	75	74	98,7	92,8	100

N = Anzahl der Personen mit verfügbaren Ergebnissen

n = Anzahl der Personen mit Konzentrationen größer oder gleich 10 ml.E./ml

% = Prozentsatz der Personen mit Konzentrationen größer oder gleich 10 ml.E./ml

95 % KI = 95 %-Konfidenzintervall; UG = untere Grenze, OG = obere Grenze

die nach einer Überdosierung berichtet wurden, waren vergleichbar mit denen, die nach Verabreichung der vorgeschriebenen Impfstoff-Dosis berichtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Personen mit erhöhtem Risiko für eine HBV-Exposition:

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

Bei gesunden Neugeborenen in Gebieten mit hohem Infektionsrisiko, die wegen der HBsAg-Positivität ihrer Mutter nach dem 0, 1, 2, 12-Monate- oder dem 0, 1, 6-Monate-Impfschema gegen Hepatitis B geimpft wurden und bei denen keine gleichzeitige Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) bei der Geburt erfolgte, konnten einen Monat nach der letzten Impfstoffdosis Schutzraten (Serum Anti-HBs-IgG ≥ 10 ml.E./ml) von 95 % erreicht werden. Diese Schutzrate konnte auf 98 % gesteigert werden, wenn bei der Geburt gleichzeitig mit der Impfung ein HBIG verabreicht wurde.

Neugeborene, deren Mütter Hepatitis-B-Virusträger waren (HBsAg-positiv mit oder ohne HBsAg), und denen bei der Geburt kein HBIG verabreicht wurde, erhielten 20 Jahre nach der Grundimmunisierung (3-Dosen- oder 4-Dosen-Impfschema) eine zusätzliche Engerix-B-Dosis.

Die Seroprotektionsrate vor und nach der zusätzlichen Dosis wurde untersucht:

Siehe Tabelle 2

Außerdem wurde die anamnestic Immunantwort bezogen auf den Serostatus vor der zusätzlichen Dosis untersucht:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

- Seroprotektionsraten bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr:

Tabelle 4 fasst die Seroprotektionsraten (d. h. den Anteil an Personen mit Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen von ≥ 10 ml.E./ml) zusammen, die in klinischen Studien mit den verschiedenen im Abschnitt Dosierung erwähnten Impfschemata erhalten wurden:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Die in der Tabelle stehenden Daten wurden mit Thiomersal-haltigen Impfstoffen generiert. Zwei weitere klinische Studien, die mit der jetzigen, Thiomersal-freien Formulierung von Engerix-B bei gesunden Säuglingen und Erwachsenen durchgeführt wurden, zeigten ähnliche Seroprotektionsraten

verglichen mit den früheren, Thiomersalhaltigen Formulierungen von Engerix-B.

- Persistenz der Immunantwort bei Kindern und Jugendlichen vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr:

Die langfristige Immunantwort wurde in einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen untersucht, die eine Grundimmunisierung zwischen dem vollendeten 11. und dem vollendeten 16. Lebensjahr erhielten. In einer Studie, in der zwei verschiedene Impfstoffstärken und Impfschemata verglichen wurden, wurden die folgenden Seroprotektionsraten (d.h. der Anteil an Personen mit Anti-HBs-Antikörperkonzentrationen von ≥ 10 ml.E./ml) über 66 Monate nach der ersten Impfstoffdosis im Rahmen der Grundimmunisierung untersucht und sind in der Tabelle dargestellt (ATP-Kohorte für Wirksamkeit):

Siehe Tabelle 5

In beiden Impfstoff-Gruppen erhielten alle Kinder (N = 74) 72 bis 78 Monate nach der Grundimmunisierung eine zusätzliche Dosis. Alle Kinder hatten 1 Monat nach der zusätzlichen Dosis eine anamnestiche Immunantwort aufgebaut mit einem Anstieg der geometrischen mittleren Konzentration um ein 108-faches bei den mit dem 2-Dosen-Impfschema grundimmunisierten Kindern bzw. um ein 95-faches bei den mit dem 3-Dosen-Impfschema grundimmunisierten Kindern. Alle Kinder zeigten eine Seroprotektion. Diese Daten lassen vermuten, dass bei allen Kindern, die nach der Grundimmunisierung eine Immunantwort aufgebaut hatten, ein Immungedächtnis besteht, selbst bei denen, die in Monat 66 keine Seroprotektion mehr aufwiesen.

- Persistenz der Immunantwort und zusätzliche Impfung von Jugendlichen im Alter von 15 bis 16 Jahren, 14 Jahre nach der Grundimmunisierung:

Seroprotektionsraten vor und nach einer zusätzlichen Dosis wurden bei Jugendlichen im Alter von 15 bis 16 Jahren, die in den ersten beiden Lebensjahren mit 3 Dosen Engerix-B geimpft wurden, untersucht:

Siehe Tabelle 6

Die anamnestiche Immunantwort bezogen auf den Serostatus vor der zusätzlichen Dosis wurde bei Jugendlichen im Alter von 15 bis 16 Jahren, die in den ersten beiden Lebensjahren mit 3 Dosen Engerix-B geimpft wurden, untersucht:

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Der primäre Endpunkt der Studie, definiert als Anteil an Jugendlichen mit einer Anti-HBs-Antikörperkonzentration von ≥ 100 ml.E./ml einen Monat nach der zusätzlichen Dosis, wurde mit 90,8% berechnet (95% KI: 86,8; 93,8). Die geometrischen mittleren Anti-HBs-Konzentrationen stiegen als Antwort auf die zusätzliche Dosis um das 156-fache an (von 26,5 auf 4134,9 ml.E./ml).

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 13 Jahren (N = 279) wurden ähnliche Daten zu Seroprotektion und anamnesticher Immunantwort ermittelt.

Tabelle 3

	Anamnestiche Immunantwort				
				95 % KI	
Status vor der zusätzlichen Dosis	N	n	%	UG	OG
Personen < 10 ml.E./ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Personen ≥ 10 ml.E./ml	39	39	100	91,0	100
Gesamt	72	70	97,2	90,3	99,7

Stratifizierung anhand des letzten verfügbaren Zeitpunktes vor der zusätzlichen Dosis

- Personen < 10 ml.E./ml = Personen mit einer Antikörperkonzentration < 10 ml.E./ml vor der zusätzlichen Dosis
- Personen ≥ 10 ml.E./ml = Personen mit einer Antikörperkonzentration ≥ 10 ml.E./ml vor der zusätzlichen Dosis

Eine anamnestiche Immunantwort ist definiert als:

- Anti-HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 ml.E./ml bei Personen, die vor der zusätzlichen Dosis seronegativ waren, oder
- ein Anstieg der Anti-HBs-Antikörperkonzentration um mindestens das 4-fache bei Personen, die vor der zusätzlichen Dosis seropositiv waren.

N = Anzahl der Personen mit verfügbaren Ergebnissen vor und nach der Impfung

n = Anzahl der „Responder“

% = Prozentsatz der „Responder“

95 % KI = 95 %-Konfidenzintervall; UG = untere Grenze, OG = obere Grenze

Tabelle 4

Personenkreis	Impfschema	Seroprotektionsrate
Gesunde Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 16. Lebensjahr	0, 1, 6 Monate	Monat 7: $\geq 96\%$
	0, 1, 2 und 12 Monate	Monat 1: 15 % Monat 3: 89 % Monat 13: 95,8 %

Tabelle 5

Impfschema	Monate nach der ersten Impfstoffdosis:						
	2	6	7	30	42	54	66
	Seroprotektionsrate						
Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/0,5 ml) (0, 1, 6 Monate)	55,8 %	87,6 %	98,2 %*	96,9 %	92,5 %	94,7 %	91,4 %
Engerix-B Erwachsene (20 µg HBs-Ag/1 ml) (0, 6 Monate)	11,3 %	26,4 %	96,7 %*	87,1 %	83,7 %	84,4 %	79,5 %

* 97,3% der Kinder vom vollendeten 11. bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/0,5 ml) (Impfschema: 0, 1, 6 Monate) erhalten haben, und 88,8% der Kinder, die Engerix-B Erwachsene (20 µg HBs-Ag/1 ml) (Impfschema: 0, 6 Monate) erhalten haben, hatten 7 Monate nach der ersten Impfung eine Anti-HBs-Antikörperkonzentration von ≥ 100 ml.E./ml. Die geometrischen mittleren Konzentrationen betragen 7238 ml.E./ml bzw. 2739 ml.E./ml.

Tabelle 6

Seroprotektionsrate	N	n	%	95 % KI	
				UG	OG
zum Zeitpunkt der Verabreichung der zusätzlichen Dosis	292	191	65,4	59,6	70,9
einen Monat nach der zusätzlichen Dosis	292	286	97,9	95,6	99,2

N = Anzahl der Jugendlichen mit verfügbaren Ergebnissen

n = Anzahl der Jugendlichen mit Konzentrationen größer oder gleich 10 ml.E./ml

% = Prozentsatz der Jugendlichen mit Konzentrationen größer oder gleich 10 ml.E./ml

95 % KI = 95 %-Konfidenzintervall; UG = untere Grenze, OG = obere Grenze

Abnahme der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

Zwischen einer Hepatitis-B-Infektion und dem Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) wurde ein deutlicher Zusam-

menhang nachgewiesen. Wie in Taiwan bei Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren beobachtet wurde, führt der Schutz vor Hepatitis B durch Impfung zu einer Senkung der HCC-Inzidenz.

Tabelle 7

Status vor der zusätzlichen Dosis	Anamnestiche Immunantwort				
	N	n	%	95 % KI	
UG				OG	
Jugendliche < 10 ml.E./ml	101	95	94,1	87,5	97,8
Jugendliche ≥ 10 ml.E./ml	190	187	98,4	95,5	99,7
Gesamt	291	282	96,9	94,2	98,6

Stratifizierung anhand des letzten verfügbaren Zeitpunktes vor der Auffrischimpfung
 – Jugendliche < 10 ml.E./ml = Jugendliche mit einer Antikörperkonzentration < 10 ml.E./ml vor der zusätzlichen Dosis
 – Jugendliche ≥ 10 ml.E./ml = Jugendliche mit einer Antikörperkonzentration ≥ 10 ml.E./ml vor der zusätzlichen Dosis

Eine anamnestiche Immunantwort ist definiert als:

- Anti-HBs-Antikörperkonzentration ≥ 10 ml.E./ml bei Jugendlichen, die vor der zusätzlichen Dosis seronegativ waren, oder
- ein Anstieg der Anti-HBs-Antikörperkonzentration um mindestens das 4-fache bei Jugendlichen, die vor der zusätzlichen Dosis seropositiv waren.

N = Anzahl der Jugendlichen mit verfügbaren Ergebnissen vor und nach der Impfung

n = Anzahl „Responder“

% = Prozentsatz der „Responder“

95 % KI = 95 %-Konfidenzintervall; UG = untere Grenze, OG = obere Grenze

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit entsprechen den Anforderungen der WHO.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
 Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
 Natriumdihydrogenphosphat
 Wasser für Injektionszwecke

Adsorbens siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
 In der Originalverpackung aufbewahren.
 Nicht einfrieren.

Stabilitätsdaten zeigen, dass Engerix-B Kinder bei Temperaturen bis 37 °C für 3 Tage bzw. bei Temperaturen bis 25 °C für 7 Tage stabil ist. Diese Daten sind nur dazu bestimmt, dem Arzt eine Anleitung bei vorübergehenden Temperaturabweichungen zu geben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbendichtungsstopfen (Butylgummi).
 Packungsgrößen zu 1, 3 oder 10 mit oder ohne Nadeln/Kanülen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Bei Lagerung kann sich eine feine, weiße Ablagerung mit einem klaren, farblosen Überstand bilden. Der aufgeschüttelte Impfstoff ist leicht milchig-weiß.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen zu untersuchen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Der gesamte Inhalt der Fertigspritze sollte nach dem Öffnen der Fertigspritze sofort verabreicht werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
 80700 München
 Service Tel.: 0800 1 22 33 55
 Service Fax: 0800 1 22 33 66
 E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

593a/93

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 30.05.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 06.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Fertigspritze
 10 Fertigspritzen

PAE 24265

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt