

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-Oberflächenantigen^{1,2} 10 Mikrogramm

¹ Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid Gesamt: 0,25 Milligramm Al³⁺

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, 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 Immunisierung von Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr gegen Hepatitis B, verursacht durch Hepatitis-B-Viren (HBV) aller bekannten Subtypen. 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 Kinder vermieden wird, da Hepatitis D (verursacht durch das Delta-Agens) ohne Hepatitis-B-Infektion nicht vorkommt.

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. Lebensjahr 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-Infektion während der Immunisierung gering ist und die Einhaltung der kompletten Impfserie 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 Monat 0, 1, 6 führt zu hohen Antikörperkonzentrationen und zu einem in der Regel optimalen Schutz im Monat 7.
2. Das beschleunigte Impfschema mit Impfungen nach 0, 1 und 2 Monaten ermöglicht einen schnelleren Aufbau des Impfschutzes und lässt eine bessere Einhaltung des Impfplans erwarten. Da die Antikörperkonzentration 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 Impfschema die gleichzeitige Verabreichung von Hepatitis-B-Impfstoff mit anderen Impfungen im Kindesalter.

- Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten:

Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse-Patienten zeigen eine verminderte Immunantwort auf Hepatitis-B-Impfstoffe. Es kann entweder das 0, 1, 6-Monate-Impfschema oder das beschleunigte Impfschema (0, 1, 2, 12 Monate) mit Engerix-B Kinder (10 µg HBs-Ag/0,5 ml) angewendet werden. Erfahrungen bei Erwachsenen zeigen, dass die Impfung mit einer höheren Antigenmenge die Immunantwort verbessert. Eine Antikörpertestung nach der Impfung wird empfohlen. Um eine schützende Anti-HBs-Antikörperkonzentration von mindestens 10 ml.E./ml sicherzustellen, können zusätzliche Impfstoffdosen 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 vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, das beschleunigte Impfschema (0, 1, 2, 12 Monate) anzuwenden.

- Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern:

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

Die oben genannten Impfschemata können im Hinblick auf die Impftermine den nationalen Impfempfehlungen angepasst werden, um gegebenenfalls die gleichzeitige Verabreichung mit anderen empfohlenen Schutzimpfungen im Kindesalter zu ermöglichen.

Auffrischimpfung

Nach aktueller Datenlage ist eine Auffrischimpfung bei immunkompetenten Personen, die auf eine vollständige Grundimmunisierung 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 mindestens 10 mI.E./ml aufrecht zu erhalten. Bei diesen Personen wird ein serologischer Test alle 6 bis 12 Monate empfohlen.

Nationale Empfehlungen zur Auffrischimpfung sollten beachtet werden.

Austauschbarkeit von Hepatitis-B-Impfstoffen

Siehe unter Abschnitt 4.5.

Art der Anwendung

Engerix-B Kinder ist intramuskulär zu injizieren, bei Kindern vorzugsweise in den M. deltoideus, bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bevorzugt in den anterolateralen 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 Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder bei Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer früheren Verabreichung von Engerix-B Kinder.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Engerix-B Kinder darf unter keinen Umständen intravasal verabreicht werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten 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-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. 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.

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

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Enerix-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 mI.E./ml betrug 97,9% bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cervarix und Enerix-B und 100% bei der alleinigen Verabreichung von Enerix-B.

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

Enerix-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 Enerix-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. Enerix-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 Enerix-B Kinder auf gestillte Säuglinge nach Impfung der Mütter wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Enerix-B Kinder in die Muttermilch übergeht.

Das Stillen stellt keine Kontraindikation für die Impfung dar.

Fertilität

Enerix-B Kinder wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

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

Enerix-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 Enerix-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)

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 Unterhautzellgewebes	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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), 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

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, 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 mI.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 HBeAg-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 mI.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-Virus-träger waren (HBsAg-positiv mit oder ohne HBeAg), 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:

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 mI.E./ml

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

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

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

	Anamnestic 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 anamnestic 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

Kinder und Jugendliche

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

Die folgende Tabelle 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:

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

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, Thiomersal-haltigen 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):

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 betrugen 7238 ml.E./ml bzw. 2739 ml.E./ml.

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 anamnestic 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:

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

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:

	Anamnestiche Immunantwort				
				95 % KI	
Status vor der zusätzlichen Dosis	N	n	%	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

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 anamnestiche Immunantwort ermittelt.

Abnahme der Häufigkeit des hepatozellulären Karzinoms bei Kindern

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

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 - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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 einem Kolbenstopfen (Butylgummi) und einer Verschlusskappe aus Gummi.

Packungsgrößen zu 1, 10, 25 oder 50, mit oder ohne Nadeln/Kanülen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

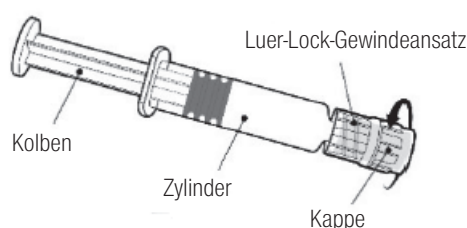
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

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.

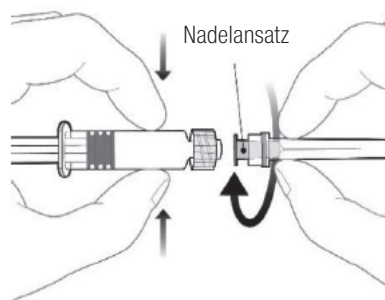
Der gesamte Inhalt der Fertigspritze sollte nach dem Öffnen der Fertigspritze sofort verabreicht werden.

Anleitung für die Handhabung der Fertigspritze



Halten Sie die Spritze am Zylinder, nicht am Kolben.

Drehen Sie die Spritzenkappe entgegen dem Uhrzeigersinn ab.



Um die Nadel anzubringen, verbinden Sie den Nadelansatz mit dem Luer-Lock-Gewindeansatz und drehen Sie um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel spürbar einrastet.

Ziehen Sie den Spritzenkolben nicht aus dem Zylinder. Falls dies passiert, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

37a/97

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.09.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.03.2004

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

® Engerix ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline Gruppe