

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.
Klare bis leicht schillernde, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Der Impfstoff wird intramuskulär verabreicht.

Grundimmunisierung:

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

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

Dosis und einer vierten Dosis 4 Monate nach der ersten Dosis.

Auffrischimpfung

Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder mit chronischem Nierenversagen kann eine Auffrischdosis erforderlich sein. Eine 0,5-ml-Auffrischdosis sollte verabreicht werden, wenn die Antikörperspiegel unter die empfohlenen Werte fallen. Siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 5.1.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Überempfindlichkeit gegen Hefe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

HEPLISAV B darf nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreicht werden.

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

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

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

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

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

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

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

Immundefizienz

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung des HEPLISAV B-Impfstoffs bei Schwangeren vor.

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

Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von HEPLISAV B während der Schwangerschaft möglichst zu vermeiden. Eine Impfung während der Schwangerschaft sollte nur dann durchgeführt werden, wenn das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber den möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Das in klinischen Studien ermittelte Sicherheitsprofil gründet auf Daten zu 9 365 Studienteilnehmern, die in 3 pivotalen Studien beobachtet wurden.

In zwei Studien wurden 3 777 der 9 365 Studienteilnehmer auf lokale und systemische Reaktionen nach der Injektion überwacht; dazu wurden über einen 7-tägigen Zeitraum ab dem Tag der Impfung Tagebuchkarten verwendet. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren die nach der Injektion auftretenden Reaktionen Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Ermüdung und Muskelschmerzen.

Das Reaktogenitätsprofil von HEPLISAV B bei 119 Hämodialysepatienten war im Allgemeinen mit dem von Gesunden vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Es liegen nur in begrenztem Umfang Sicherheitsdaten zu immungeschwächten Erwachsenen, zuvor gegen Hepatitis B geimpften Erwachsenen und Erwachsenen mit chronischem Nierenversagen (einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten) vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

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

Immunantworten auf HEPLISAV B

Aufgrund der Anwendung des hinreichend etablierten Immunkorrelats des Schutzes mit der Immunantwort (eine Anti-HBs-Antikörper-Konzentration von ≥ 10 mI.E./ml korreliert mit einem Schutz vor einer HBV-Infektion) wurden keine Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Die Immunogenität von HEPLISAV B wurde in 3 randomisierten, aktiv kontrollierten, gegenüber dem Beobachteter verblindeten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien (HBV-10 mit Randomisierungsverhältnis 3:1, HBV-16 mit

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

1. Mithilfe von Tagebuchkarten erfasste lokale und systemische Nebenwirkungen.
2. Nach der Zulassung gemeldete Nebenwirkungen.
3. Beinhaltet die einzelnen bevorzugten Begriffe Nausea, Erbrechen, Diarrhö und Abdominalschmerzen.
4. Beinhaltet die einzelnen bevorzugten Begriffe Urtikaria, Pruritus und Ausschlag.

Randomisierungsverhältnis 4:1 und HBV-23 mit Randomisierungsverhältnis 2:1) unter Beteiligung von 9 365 Erwachsenen im Alter von 18 bis 70 Jahren, die HEPLISAV B erhielten, und 3 867 Erwachsenen, die den Hepatitis-B-Vergleichsimpfstoff (Engerix-B 20 mcg HBsAg) erhielten, untersucht. HEPLISAV B wurde mit einem 2-Dosis-Impfplan mit Dosisgabe in Monat 0 und Monat 1 verabreicht, während Engerix-B mit einem 3-Dosis-Impfplan mit Dosisgabe in Monat 0, 1 und 6 verabreicht wurde.

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

In den Studien wurden die Seroprotektionsraten (SPR: prozentualer Anteil aller geimpften Personen, deren Anti-HBs-Antikörper-Konzentrationen nach der Impfung bei ≥ 10 mIU/ml lagen) nach der zweiten Dosis HEPLISAV B im Vergleich zu nach der dritten Dosis Engerix-B untersucht. Die SPR und der geometrische Mittelwert der Spitzenkonzentration (GMC) nach einem 2-Dosis-Impfplan mit HEPLISAV B waren in allen 3 Studien statistisch signifikant höher als nach einem 3-Dosis-Impfplan mit Engerix-B (die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Differenz hinsichtlich der SPR zwischen HEPLISAV B und Engerix-B war größer als 0 %; die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Verhältnis der GMC zwischen HEPLISAV B und Engerix-B war größer als 1,0) (Tabelle 1, Tabelle 2).

Siehe Tabellen 1 und 2

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

Siehe Abbildung 1

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Hämodialyse

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

In der primären Analyse wurde die SPR 5 Monate nach der ersten HEPLISAV-B-Dosis bewertet. Bei 75 Teilnehmern, die alle

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

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

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

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

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

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

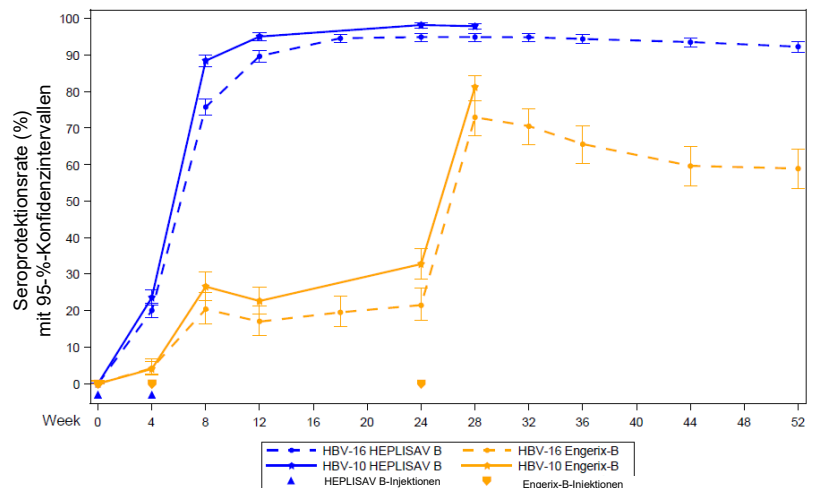
Das Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wird mithilfe der Methode nach Miettinen und Nurminen ohne Stratifizierung berechnet.

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

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

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

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



4 HEPLISAV-B-Dosen erhalten hatten, betrug die SPR 89,3 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 80,1 %; 95,3 %). In sekundären Analysen wiesen 81,3 % (95 %-KI: 70,7 %; 89,4 %) der Patienten eine Anti-HBs-Konzentration von ≥ 100 mIU/ml auf. Der geometrische Mittelwert der Anti-HBs-Konzentration betrug 1 061,8 mIU/ml (95 %-KI: 547,2, 2 060,2).

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie mit 116 erwachsenen Patienten mit hämodialysepflichtiger CKD, die auf vorherige Hepatitis-B-Impfungen nicht angesprochen hatten, erhielten die

Teilnehmer ein Auffrischimpfungs-Schema mit 1 Dosis HEPLISAV B oder Fendrix oder aber eine doppelte Auffrischimpfungs-Dosis Engerix-B.

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

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

Kategorie	HEPLISAV B			Engerix-B			Differenz
	N	n	SPR (%) (95%-KI)	N	n	SPR (%) (95%-KI)	(HEPLISAV B – Engerix-B) (95%-KI)
Alle Studienteilnehmer	8 701	8 327	95,7 (95,3–96,1)	3 643	2 898	79,5 (78,2–80,8)	16,2 (14,8–17,6)
Altersgruppe (Jahre)							
18–29	527	526	99,8 (98,9–100,0)	211	196	92,9 (88,5–96,0)	6,9 (4,1–11,2)
30–39	1 239	1 227	99,0 (98,3–99,5)	545	483	88,6 (85,7–91,2)	10,4 (7,9–13,4)
40–49	2 377	2 310	97,2 (96,4–97,8)	963	771	80,1 (77,4–82,5)	17,1 (14,6–19,8)
50–59	2 712	2 578	95,1 (94,2–95,8)	1 120	872	77,9 (75,3–80,3)	17,2 (14,7–19,8)
≥ 60	1 846	1 686	91,3 (90,0–92,6)	804	576	71,6 (68,4–74,7)	19,7 (16,4–23,1)
Geschlecht							
Männlich	4 274	4 055	94,9 (94,2–95,5)	1 765	1 361	77,1 (75,1–79,1)	17,8 (15,7–19,9)
Weiblich	4 427	4 272	96,5 (95,9–97,0)	1 878	1 537	81,8 (80,0–83,6)	14,7 (12,9–16,5)
BMI-Stratum							
< 30 kg/m ²	4 904	4 728	96,4 (95,9–96,9)	2 069	1 756	84,9 (83,3–86,4)	11,5 (10,0–13,2)
≥ 30 kg/m ²	3 789	3 591	94,8 (94,0–95,5)	1 570	1 140	72,6 (70,3–74,8)	22,2 (19,9–24,5)
Raucherstatus							
Raucher	2 634	2 538	96,4 (95,6–97,0)	1 130	852	75,4 (72,8–77,9)	21,0 (18,4–23,6)
Nichtraucher	6 067	5 789	95,4 (94,9–95,9)	2 513	2 046	81,4 (79,8–82,9)	14,0 (12,4–15,7)
Typ-2-Diabetes-Status und Altersgruppe (Jahre)							
Mit T2D 20–39	38	37	97,4 (86,2–99,9)	16	12	75,0 (47,6–92,7)	22,4 (5,1–47,5)
40–49	163	151	92,6 (87,5–96,1)	67	49	73,1 (60,9–83,2)	19,5 (9,2–31,7)
50–59	334	303	90,7 (87,1–93,6)	160	108	67,5 (59,7–74,7)	23,2 (15,6–31,4)
≥ 60	377	320	84,9 (80,9–88,3)	165	97	58,8 (50,9–66,4)	26,1 (17,9–34,5)

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für HEPLISAV B eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Prävention von Hepatitis-B-Virusinfektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nierenfunktionsstörung

Das Adjuvans CpG 1018 wird bei Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 3 000 Mikrogramm innerhalb von 24 Stunden aus dem Plasma entfernt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Für die Adjuvantien siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen von 1 und 5 Fertigspritzen ohne Nadel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dynavax GmbH
Eichsfelder Straße 11
D-40595 Düsseldorf
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bavarian Nordic A/S
Fraunhoferstrasse 13
D-82152 Martinsried
Service Tel.: 089 26200980
Email: medical.information_eu@bavarian-nordic.com
<https://www.bavarian-nordic.com/>

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt