

# Epaxal-Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze

## Hepatitis A-Impfstoff (inaktiviert, virosomal)

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Impfdosis (0,5 ml) enthält mindestens 24 I.E. inaktiviertes Hepatitis-A-Virus (Stamm RG-SB), das in humanen diploiden (MRC-5) Zellen vermehrt wird. Die Virenpartikel sind an Virosomen als Adjuvans adsorbiert, bestehend aus hochgereinigten Oberflächenantigenen des Influenza A/Singapore/ 6/86 (H1N1) Stamms (10 Mikrogramm Hämagglutinin) und den Phospholipiden Lecithin (80 Mikrogramm) und Kephalin (20 Mikrogramm).

Weitere Informationen zum Adjuvans siehe Abschnitt 5.1.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze. Klare, farblose Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen Hepatitis A von Kindern ab dem vollendeten 1. Lebensjahr und Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Dosis von 0,5 ml wird intramuskulär injiziert. Zur Sicherstellung einer optimalen Immunantwort sollte der Impfstoff in den M. deltoideus injiziert werden. Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen kann der Impfstoff subkutan in den Oberarm verabreicht werden.

Für einen langfristigen Impfschutz sollte eine zweite Dosis von 0,5 ml verabreicht werden. Diese sollte idealerweise 6-12 Monate nach der ersten Dosis gegeben werden, kann aber aufgrund von begrenzter Erfahrung mit gesunden erwachsenen Reisenden bis zu 10 Jahre später verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Epaxal ist für die Erst- und Zweitimpfung (Booster) mit anderen inaktivierten Hepatitis A-Impfstoffen austauschbar.

### Simultane aktive und passive Immunisierung

Wenn ein sofortiger Schutz gegen Hepatitis A notwendig ist, kann Epaxal gleichzeitig mit humanem Gamma-Globulin an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

### Postexpositionelle Impfung

Eine postexpositionelle Impfung sollte gemäß offizieller Empfehlung verabreicht werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber Eiern, Hühnerprotein oder Formaldehyd.

In Fällen einer akuten Infektionskrankheit mit Fieber sollte die Impfung mit Epaxal verschoben werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen, kann es in seltenen Fällen nach der Verabreichung des Impfstoffes zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen. Daher müssen für diesen Fall geeignete Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unverzüglich verfügbar sein.

Das in Epaxal enthaltene Influenza-Hämagglutinin ist kein Ersatz für eine Influenza-Impfung.

Immundefekt-Syndrome können die Immunantwort beeinträchtigen. Bei splenektomierten Patienten sollte aufgrund der niedrigeren, bei diesen Personen erzielten Titer die Auffrischimpfung 1 – 6 Monate nach der Erstimmunisierung gegeben werden. Dies gilt auch für andere Kategorien immungeschwächter Patienten.

Die Erfahrungen mit der Impfung sind bei Kindern unter 1 Jahr und bei Personen über 60 Jahren begrenzt.

Epaxal kann Spuren von Polymyxin B enthalten.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine prospektiv geplante Interaktionsstudie wurde mit Gelbfieber-Impfstoff bei 55 Personen durchgeführt. Darüber hinaus wurden die gleichzeitige Impfung gegen Gelbfieber, Typhus, Poliomyelitis, Diphtherie, Tetanus, Meningokokken A + C sowie die gleichzeitige Malariaprophylaxe im Rahmen eines Reise-Prophylaxeprogramms an 38 Personen untersucht.

Eine prospektiv geplante Interaktionsstudie wurde mit einem gleichzeitig verabreichten Ganzvirus-Grippeimpfstoff an 163 Personen durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung beeinträchtigt weder die Immunogenität gegen Hepatitis A noch die gegen Influenza. Darüber hinaus ist die Immunogenität gegen Hepatitis A unabhängig vom Grad der Influenzaititer vor der Impfung.

Die Ergebnisse zeigten folglich, dass Epaxal gleichzeitig mit den oben genannten Impfstoffen, jedoch in getrennten Spritzen, sowie mit einer Malariaprophylaxe verabreicht werden kann.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Epaxal bei schwangeren Frauen vor. Der Einfluss von Epaxal auf die Fötalentwicklung ist nicht untersucht worden. Wie bei allen inaktivierten Impfstoffen ist jedoch keine Schädigung des Fötus zu erwarten. Eine Anwendung von Epaxal während der Schwangerschaft sollte nur bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für Hepatitis A erfolgen.

Es ist nicht bekannt, ob der Impfstoff in die Muttermilch übertritt. Bei stillenden Frauen sollte Epaxal mit Vorsicht angewendet werden.

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

Es gibt keine Hinweise für eine durch den Impfstoff bedingte Beeinflussung der Reaktionszeiten.

Allerdings ist das auch bei anderen Impfstoffen hin und wieder beobachtete, gelegentliche Auftreten von Schwindel oder Kopfschmerzen zu berücksichtigen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen sind leichter Art und von kurzer Dauer. Die unten aufgeführten Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse stammen aus klinischen Studien. In klinischen Studien ist aufgezeigt worden, dass die häufigsten unerwünschten Reaktionen Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 6 bis 32% bzw. 5 – 25% und 6 – 25% auftreten.

#### Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ):

**Erkrankungen des Nervensystems:** Kopfschmerzen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle.

#### Häufig ( $\geq 1/100$ und $< 1/10$ ):

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Anorexie

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Diarrhöe, Übelkeit

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Reaktionen an der Injektionsstelle (Induration, Erythem, Schwellung an der Injektionsstelle), Unwohlsein, Fieber

#### Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ und $< 1/100$ ):

**Erkrankungen des Nervensystems:** Schwindel

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Ausschlag/Pruritus

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Erbrechen

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Gelenkschmerzen

In Vergleichsstudien ist der Schwindel nicht ausgeprägter als im Fall anderer Impfstoffe.

Ein vorübergehender und leichter Anstieg der Spiegel der Leberenzyme wurde in Einzelfällen zum Zeitpunkt der Impfung beobachtet.

Wie auch bei anderen Impfstoffen können gelegentlich entzündliche Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, einschließlich einer aufsteigenden Lähmung bis zur Atemlähmung, z.B. ein Guillain-Barré-Syndrom auftreten.

In sehr seltenen Fällen kann es zu einem anaphylaktischen Schock kommen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die versehentliche Verabreichung einer zweiten Dosis von 0,5 ml Epaxal hat keine Nebenwirkungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoff gegen Hepatitis A

ATC-Code: J07BC02

Epaxal enthält Hepatitis-A-Virus, Stamm RG-SB, der in humanen diploiden MRC-5 Zellen vermehrt und mit Formaldehyd inaktiviert wird. Die isolierten Partikel werden an ein neues Immunadjuvans gebunden, bei dem es sich um synthetische, kugelförmige Virosomen, sogenannte IRIVs handelt (IRIV = Immunopotenzierende Reconstituted Influenza Virosome). IRIVs bestehen aus einer Doppelmembran, die sich aus den Phospholipiden Lecithin (Phosphatidylcholin) und Kephalin (Phosphatidylethanolamin) und viralen Phospholipiden zusammensetzt. Die Doppelmembran enthält die viralen Glykoproteine Hämagglutinin und Neuraminidase, die aus inaktivierten Influenzaviren (A/Singapore/6/86 (H1N1)) isoliert werden. Antikörper gegen die Phospholipide der IRIVs (d.h. Antikörper gegen Lecithin und Cephalin) konnten mittels spezifischen Enzym-Immunoassays (ELISAs) in Seren von Personen, welche eine Impfung und Auffrischimpfung mit Epaxal erhalten haben, nicht nachgewiesen werden.

Nach der Verabreichung von Epaxal binden die Komplexe aus IRIV und Hepatitis-A-Virus aktiv an spezielle Rezeptoren auf Makrophagen und werden dann phagozytiert. Gleichzeitig binden Komplexe aus IRIV und Hepatitis-A-Virus an B-Lymphozyten, die dadurch zur Proliferation angeregt werden. Die Membranen der phagozytierten Liposomen verschmelzen mit den Membranen der Makrophagenendosomen. Folglich wird das Hepatitis-A-Virus-Antigen auf der Oberfläche der Makrophagen präsentiert. Hierdurch werden die Antigenpräsentation und die Stimulation der T-Lymphozyten potenziert, was wiederum die Produktion von Anti-Hepatitis-A-Antikörpern durch die B-Lymphozyten stimuliert.

### Immunogenität und Impfschutz

Die Impfung mit einer Dosis von 0,5 ml Epaxal führt nach 2 Wochen bei 80 – 97% der Geimpften, nach 4 Wochen bei 92 – 100% und nach 12 Monaten bei 78 – 100% zu protektiven Antikörpertitern (min. 20 mIU/ml). Mehr als 1.600 Erwachsene und Kinder (>10 Jahre alt), mehr als 320 Kinder (2 – 10 Jahre alt), 61 Kinder (1 – 2 Jahre alt) und 30 Kinder (6 Monate bis 1 Jahr alt) sind im Rahmen von klinischen Studien betreut worden. Hierzu zählt eine doppelblinde, placebokontrollierte Feldstudie an 137 Kindern (18 Monate bis 6 Jahre alt) in einer hoch endemischen Region, in der aufgrund der IgM- und IgG-Antikörpertiter sowie der klinischen Symptome eine Schutzwirkung von 96% gegen eine akute Hepatitis-A-Infektion nachgewiesen wurde.

### Wirkungsdauer

Die erste Impfdosis mit 0,5 ml Epaxal führt bei 78-100% der geimpften Personen für eine Dauer von mindestens 12 Monaten zu protektiven Antikörpertitern (min. 20 mIU/ml). Es ist zu erwarten, dass eine zweite Impfdosis (Auffrischimpfung) mit 0,5 ml Epaxal den Impfschutz bei mindesten 95% der Geimpften auf mindestens 30 Jahre verlängert. Diese Schätzung beruht auf mathematischen Modellrechnungen und Extrapolation von 10-12 Jahren Follow-up-Daten von

Personen in der Altersgruppe 16 bis 45 Jahre mit einem mindest-Antikörper-Titer von 10 mIU/mL. Eine Analyse der Seren von 26 gesunden erwachsenen Reisenden im Alter von 24 bis 73 Jahren, die eine zweite (Auffrischimpfung) Dosis zwischen 98 und 128 Monaten nach der ersten Dosis erhalten hatten, zeigte, dass eine Verzögerung von bis zu 10 Jahren zwischen der ersten und zweiten Impfdosis keinen Effekt auf das Ausmaß der Booster-Antwort hatte. Verschreibende/Ärzte sollten jedoch routinemäßig keinen längeren Zeitabstand zwischen Erst- und Zweitimpfung anwenden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetische Untersuchungen sind für Impfstoffe nicht erforderlich.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten zur Sicherheit zeigen keine Anzeichen einer Toxizität nach einer Einzeldosis oder nach wiederholten Dosen auf. Nach der Verabreichung an Kaninchen wurde keine Gewebeunverträglichkeit beobachtet.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Für Informationen zum Adjuvans 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). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

##### **Einzeldosis-Spritze**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl) und mit Nadel aus rostfreiem Stahl Typ 304.

**Packungsgrößen:** 1 x 0,5 ml, 10 x 0,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor Gebrauch schütteln. Die Spritze sollte vor Gebrauch auf Unversehrtheit und Partikel im Spritzeninhalt geprüft werden. Der Impfstoff sollte klar und farblos sein.

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

**7. Inhaber der Zulassung:** Crucell Italy, Baranzate, Italien.

**8. Zulassungsnummer:** 2-00297

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 2. Dezember 2003 / 25. April 2007.

**10. Stand der Information:** Jänner 2011.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.