

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BioThrax<sup>®</sup>, adsorbierter Anthrax-Impfstoff, Suspension zur Injektion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BioThrax<sup>®</sup>, adsorbierter Anthrax-Impfstoff ist (nach Mischen) eine sterile, leicht trübe weiße Suspension, hergestellt aus zellfreien Filtraten von mikroaerophilen Kulturen eines nicht virulenten und nicht verkapselten Stammes des Bakteriums *Bacillus anthracis*. Das aus der sterilen Filtratkulturflüssigkeit gewonnene Fertigarzneimittel enthält Proteine, wie z.B. das protektive Antigenprotein (83 kDa). Das Fertigarzneimittel enthält keine toten oder lebenden Bakterien.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Anthraxantigenfiltrat: 50 Mikrogramm (50 µg)

Adsorbiert an Aluminiumhydroxid (0,6 mg/ml Aluminium pro Dosis)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion.

Nach dem Mischen entsteht eine sterile, leicht trübe, weiße, flüssige Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

BioThrax ist indiziert zur aktiven Immunisierung als Prävention gegen Erkrankungen durch das Bakterium *Bacillus anthracis* bei Erwachsenen von 18 bis 65 Jahren, die auf Grund ihrer beruflichen Tätigkeit oder anderer Aktivitäten dem Risiko einer Exposition ausgesetzt sind, unabhängig von der Art der Exposition.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Immunisierungsschema:

BioThrax wird nach einem 3-Dosen-Schema verabreicht, das aus Injektionen von jeweils 0,5 ml im Abstand von 0, 1 und 6 Monaten besteht. Weitere Auffrischinjektionen (Booster) mit 0,5 ml BioThrax in Abständen von jeweils 3 Jahren werden empfohlen.

#### Art der Anwendung:

BioThrax ist intramuskulär in den M. deltoideus zu injizieren.

BioThrax kann auch subkutan injiziert werden, wenn dies aus medizinischen Gründen angezeigt ist (zum Beispiel bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Die Anwendung von BioThrax ist kontraindiziert bei Personen mit anamnestisch bekannten anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen auf eine frühere Dosis von BioThrax oder auf eine der im Impfstoff enthaltenen Komponenten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Geimpfte, die nach einer Injektion von BioThrax eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion zeigen, sollten keine weiteren Injektionen mit diesem Impfstoff erhalten.

Vor der Verabreichung sollte die Immunisierungsanamnese der betreffenden Person auf mögliche Impfstoffüberempfindlichkeiten und/oder frühere durch Impfung bedingte unerwünschte Ereignisse geprüft werden, um das Vorliegen etwaiger Gegenanzeigen gegen die Immunisierung festzustellen.

Personen, deren Immunreaktion auf Grund einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche oder einer immunsupprimierenden Therapie beeinträchtigt ist, sind nach Verabreichung von BioThrax möglicherweise nicht ausreichend immunisiert. Die Impfung während einer Chemotherapie, einer hochdosierten Corticoidtherapie von mehr als 2 Wochen Dauer oder während einer Radiotherapie kann zu einem suboptimalen Ansprechen führen. In diesem Fall sollte erwogen werden, die Impfung auf 3 Monate nach dem Abschluss einer solchen Therapie zu verschieben.

Wie bei anderen Impfstoffen besteht die Möglichkeit, dass es nicht bei allen geimpften Personen zu einer schützenden Immunreaktion kommt.

Die Verabreichung von BioThrax an Personen mit mittelschweren oder schweren Begleiterkrankungen sollte bis zur Genesung der betreffenden Person verschoben werden. Erkrankungen leichter Art ohne Fieber oder mit nur leichtem Fieber sind keine Gegenanzeige für die Impfung.

Personen mit möglicher Latexallergie ist das Produkt mit Vorsicht zu verabreichen, weil der Stopfen der Glasflaschen trockenen Naturkautschuk enthält.

BioThrax darf niemals intravaskulär oder intradermal verabreicht werden.

Medizinische Fachkräfte, die Impfstoffe verabreichen, sollten ein Notfallprotokoll und Mittel zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen zur Hand haben. Für den Fall, dass eine anaphylaktische Reaktion auftritt, sollte immer eine Epinephrinlösung (1:1000) zur sofortigen Anwendung bereit stehen.

Nach der Verabreichung von BioThrax sollten die geimpften Personen von der medizinischen Fachkraft nach den üblichen Verfahrensweisen, die auch für andere Impfungen in der Klinik gelten, beobachtet werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine prospektiven, kontrollierten Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Eine retrospektive Studie dokumentierte, dass BioThrax unbedenklich gleichzeitig mit anderen Impfstoffen (wie z.B. gegen Influenza, Hepatitis A und Typhus) verabreicht werden kann.

BioThrax darf in der Spritze oder in der Durchstechflasche nicht mit anderen Impfstoffen gemischt werden. Muss BioThrax gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen injizierbaren Impfstoffen gegeben werden, sollen für die Verabreichung der einzelnen Impfstoffe verschiedene Injektionsstellen gewählt werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Zu den Auswirkungen von BioThrax auf die Fruchtbarkeit oder auf eine Schwangerschaft wurden bisher keine prospektiven, kontrollierten klinischen Studien durchgeführt.

Eine retrospektive kontrollierte Studie zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Immunisierung mit BioThrax und dem Auftreten von angeborenen Anomalien.

Eine in einer Klinik für künstliche Befruchtung durchgeführte kontrollierte, retrospektive Studie zeigte, dass eine vorausgegangene Impfung des Mannes mit BioThrax keinen Einfluss auf die Samenparameter, die Befruchtungsrate, die Qualität der Embryonen oder die klinischen Schwangerschaftsraten hatte.

Eine Studie zur Fortpflanzungstoxizität bei Tieren, die eine Beobachtung von der Geburt bis zur Entwöhnung einschloss, zeigte keine direkten oder indirekten negativen Auswirkungen von BioThrax auf die Fruchtbarkeit, Trächtigkeit, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Schwangere sollten nur dann gegen Anthrax geimpft werden, wenn der potenzielle Nutzen der Impfung die potenziellen Risiken für den Fetus eindeutig übersteigt. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition der Mutter gegenüber BioThrax ein Risiko für eine Schädigung des gestillten Babys birgt..

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

Die Verabreichung von BioThrax hat, soweit bekannt, keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Daten aus klinischen Studien

Von ungefähr 60% der mit BioThrax Geimpften wurden unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle gemeldet und ungefähr 20% der Geimpften berichteten über systemische Nebenwirkungen, die größtenteils als „leicht“ eingestuft wurden.

Die unerwünschten Nebenwirkungen wurden an den 1044 erwachsenen Teilnehmern bewertet, die einer Behandlung mit intramuskulären Injektionen von BioThrax zugewiesen waren, und sind unten aufgeführt. Die Häufigkeit der als möglich, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich bzw. sicher eingestuften unerwünschten Nebenwirkungen ist unten nach der Häufigkeit pro Dosis angegeben:

Sehr häufig: >1/10

Häufig: >1/100, <1/10

Gelegentlich: >1/1000, <1/100

Selten: >1/10.000, <1/1000

Sehr selten: <1/10.000, einschließlich vereinzelte Berichte

Eine geschlechtsspezifische Zunahme unerwünschter Reaktionen an der Injektionsstelle und systemischer Reaktionen wurde nach Impfung mit BioThrax bei Frauen beobachtet.

##### Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* Tachykardie, nicht näher bezeichnet

### Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* Allergische Konjunktivitis

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Dyspepsie, Übelkeit

*Gelegentlich:* Oberbauchschmerzen; Erbrechen, nicht näher bezeichnet

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Sehr häufig:* Müdigkeit\*, Hämatom an der Injektionsstelle\*, Erythem an der Injektionsstelle\*, Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit im Bereich der Injektionsstelle\*, Schmerzen an der Injektionsstelle\*, Juckreiz an der Injektionsstelle\*, Schwellung/Knoten an der Injektionsstelle\*, Berührungsempfindlichkeit an der Injektionsstelle\*, Überwärmung der Injektionsstelle\*

*Häufig:* Schmerzen im Bereich der Achselhöhlen\*, Fieber\*, Rigor

*Gelegentlich:* Hitzegefühl, Katergefühl, grippeähnliche Symptome, Anästhesie an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Unwohlsein, nicht näher bezeichnete Schmerzen

*Selten:* Kältegefühl

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

*Häufig:* Nasopharyngitis; Sinusitis, nicht näher bezeichnet

*Gelegentlich:* Herpes zoster

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Gelegentlich:* verminderter Appetit

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Sehr häufig:* Myalgie\*

*Häufig:* Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen

*Gelegentlich:* Gelenksteifigkeit, Muskelkrämpfe, Steifigkeit der Skelettmuskeln, Schmerzen in Extremität

### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen\*

*Häufig:* Schwindel

*Gelegentlich:* Parästhesie, Synkope

*Selten:* Brennen, nicht näher bezeichnet.

### Psychiatrische Erkrankungen

*Häufig:* Schlaflosigkeit

### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Gelegentlich:* Dysmenorrhoe

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

*Häufig:* Husten, Rachen-/Kehlkopfschmerzen

*Gelegentlich:* Dyspnoe, nasopharyngealer Sekretfluss, verstopfte Atemwege, Niesen

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* Pruritus; Hautausschlag, nicht näher bezeichnet

*Gelegentlich:* Erythem; Brennen auf der Haut; Urtikaria, nicht näher bezeichnet

*Selten:* kalter Schweiß

## Gefäßerkrankungen

*Gelegentlich:* Hautrötung

\* (In der Klinik und im Tagebuch) gemeldete Ereignisse, für die alle ein Zusammenhang mit der Impfung angenommen wird.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die in dieser Studie auftraten und für die ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung mit BioThrax mittels einer beliebigen Verabreichungsart oder einem beliebigen Immunisierungsplan bei 1564 Studienteilnehmern ermittelt wurde, waren: generalisierte allergische Reaktion, Pseudotumor cerebri mit beidseitigem Papillenödem, Aquäduktstenose mit generalisierten Krampfanfällen, Schmerzen der Mittelhand-Finger-Gelenke, Duktuskarzinom der Brust und Supraspinatussehnenriss.

In dieser Studie wurde auch die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle nach subkutaner und intramuskulärer Anwendung beurteilt. Es ergaben sich folgende Raten (prozentuale Anteile) für Studienteilnehmer mit prospektiv definierten, in der Klinik gemeldeten unerwünschten Reaktionen auf intramuskuläre Injektionen (N = 1044) vs. subkutane Injektionen (N = 258) vs. Placebo (N = 258): Überwärmung (10 % vs. 39 % vs. 0,6 %), Berührungsempfindlichkeit (46 % vs. 60 % vs. 7 %), Juckreiz (5 % vs. 19 % vs. 0,2 %), Schmerzen (17 % vs. 17 % vs. 3 %), Einschränkung der Armbeweglichkeit (12 % vs. 8 % vs. 1 %), Erythem (29 % vs. 63 % vs. 13 %), Verhärtung (12 % vs. 34 % vs. 3 %), Ödem (17 % vs. 32 % vs. 5 %), Knoten (5 % vs. 31 % vs. 1 %), Hämatom (4 % vs. 6 % vs. 4 %).

Nach jeder Dosis wurde eine Analyse der unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle nach Studiengruppen vorgenommen. Beinahe alle Analysen des nach Dosen unterteilten Datensets der Klinik ergaben, dass die Teilnehmergruppen, die BioThrax intramuskulär erhielten, eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von unerwünschten Reaktionen (eine oder mehrere) an der Injektionsstelle aufwiesen als Teilnehmer, die BioThrax subkutan erhielten. Fast alle Vergleiche zeigten, dass unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Überwärmung, Berührungsempfindlichkeit, Juckreiz, Erythem, Verhärtung, Ödem und Knoten, bei Teilnehmern, denen BioThrax intramuskulär gegeben wurde, nach jeder Dosis seltener waren. Dafür war die Inzidenz von Einschränkungen der Armbeweglichkeit pro Dosis in der Regel in jeder Teilnehmergruppe mit intramuskulärem BioThrax höher als in der subkutan behandelten Gruppe (8SC). Die Inzidenz von mittelschweren oder schweren unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle war in den Teilnehmergruppen, die intramuskuläres BioThrax erhielten, nach jeder Dosis durchweg niedriger als in der 8SC-Gruppe. Es war kein eindeutiges Muster für Unterschiede in der Inzidenz von mittelschweren oder schweren systemischen Nebenwirkungen nach jeder Dosis zwischen den intramuskulär behandelten BioThrax-Gruppen und der 8SC-Gruppe zu erkennen. Der Anteil von Teilnehmern mit schweren unerwünschten Reaktionen an der Injektionsstelle oder schweren systemischen Nebenwirkungen, die nach Nebenwirkungskategorien unterteilt nach jeder Dosis gemeldet wurden, war sehr gering (allgemein < 1 %).

## Daten der Post Marketing Surveillance:

Berichte über unerwünschte Ereignisse bei in den USA zugelassenen Impfstoffen nach deren breiter Anwendung werden dem Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) gemeldet. Die Meldung

eines unerwünschten Ereignisses impliziert keinen kausalen Zusammenhang mit der Verabreichung des Impfstoffs. Das Ereignis kann nach der Impfung auch rein zufällig aufgetreten sein. Beinahe zehn Millionen Dosen BioThrax wurden verabreicht. BioThrax wird häufig gleichzeitig mit anderen Tot- und Lebendimpfstoffen verabreicht, was die Ermittlung eines ursächlichen Zusammenhangs erschwert.

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Erytheme, Erytheme an der Injektionsstelle, Fieber, Muskelschmerzen, Hautausschlag und Schmerzen an der Injektionsstelle.

Ein anaphylaktischer Schock und/oder andere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Urtikaria, Angioödem, Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom, wurden in seltenen Fällen nach Verabreichung von BioThrax gemeldet. Keine dieser Überempfindlichkeitsreaktionen verlief tödlich. Schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Zellulitis, wurden gelegentlich nach der Verabreichung von BioThrax gemeldet, wie auch Synkopen, Parästhesien und Neuropathien. In seltenen Fällen wurde über Multisystemerkrankungen berichtet, die als chronische Symptome definiert wurden und mindestens zwei der folgenden drei Kategorien betrafen: Müdigkeit, Stimmung/Kognition und Skelettmuskulatur/Knochen.

In einer Studie mit gleichzeitiger Verabreichung von Antibiotika wurden keine unerwünschten Interaktionen in Bezug auf die Sicherheit gemeldet.

#### **4.9 Überdosierung**

Zur Beurteilung der Auswirkungen exzessiver Dosen von BioThrax wurden bisher noch keine offiziellen Studien durchgeführt. Eine Gruppe von medizinischen Fachkräften verglich die Auswirkungen einer versehentlichen Verdoppelung der ersten Impfdosis BioThrax auf 1,0 ml bei 25 Geimpften mit der Wirkung einer Standardimpfung mit 0,5 ml bei 12 Probanden. Die Beobachtung der Geimpften, die die Überdosis erhalten hatten, ergab Schmerzen im Arm bei 92 %, einen Knoten an der Injektionsstelle bei 88 % und eine Schwellung bei 84 %. Die Häufigkeit von Knoten und Schwellungen war signifikant höher als bei den mit der Standarddosis Geimpften. Nach der nächsten Immunisierung (mit der Standarddosis) zwei Wochen später zeigte sich bei den Probanden, die zuerst mit der doppelten Dosis geimpft worden waren, eine größere lokale Reaktogenität auf den Impfstoff. Keines der unerwünschten Ereignisse machte eine Akutbehandlung erforderlich oder wurde als schwerwiegend beurteilt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrax-Impfstoffe, ATC-Code: JO7AC

Zu den Virulenzkomponenten des Bakteriums *Bacillus anthracis* gehören eine antiphagozytisch wirkende Polypeptidkapsel und drei Proteine, die als protektives Antigen (PA), Letaler Faktor (LF) und Ödemischer Faktor (EF) bezeichnet werden. Einzeln sind diese Proteine nicht zytotoxisch, aber die Kombination von PA mit LF oder EF führt zur Bildung des zytotoxischen Letaltoxins bzw. Ödemptoxins. Obwohl beim Menschen bisher kein schützendes Immunkorrelat identifiziert werden konnte, können gegen PA gebildete Antikörper, die von BioThrax angeregt werden, eine Schutzwirkung entfalten, indem sie die Aktivität dieser Toxine neutralisieren. Unklar ist, welchen Beitrag andere Proteine des Bakteriums *Bacillus anthracis*, die außer PA noch in BioThrax vorhanden sein können, zum Schutz vor Milzbrand leisten.

### Immunologische Daten:

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 782 Teilnehmer einer Immunisierung mit BioThrax in Form von intramuskulären Injektionen nach einem anfänglichen Impfschema von 0, 1 und 6 Monaten zugewiesen. Die Anti-PA-IgG-Konzentration (GMC) lag einen Monat nach der Immunisierung in Monat 1 bei 46 µg/ml und einen Monat nach der Impfung in Monat 6 bei 206 µg/ml. Eine Subgruppe (268 Teilnehmer) erhielt eine Auffrischimpfung in Monat 42 (3 Jahre nach der ersten Impfung). Einen Monat nach dieser 3-Jahres-Auffrischimpfung betrug die Anti-PA GMC in dieser Subgruppe 433 µg/ml. Im Vergleich dazu betrug die Anti-PA GMC 320 µg/ml, wenn die Impfungen nach einem Schema von 0, 2 und 4 Wochen verabreicht wurden und anschließend zusätzliche intramuskuläre Impfungen im Abstand von 6, 12, 18, 30 und 42 Monaten erfolgten.

### Klinische Wirksamkeit:

In den Jahren 1955 bis 1959 wurde eine kontrollierte Feldstudie mit einer früheren Variante eines protektiven Antigen-basierten Anthrax-Impfstoffs durchgeführt, die man in den 50er Jahren entwickelt hatte und die aus einem mit Aluminiumkaliumsulfat ausgefällten zellfreien Filtrat einer aeroben Kultur bestand. Als diese Studie durchgeführt wurde, lag der jährliche Durchschnitt von Milzbrandfällen (sowohl Hautmilzbrand als auch Lungenmilzbrand) in Textilfabriken bei 1,2 Fällen pro 100 Arbeiter. Diese Studie schloss 1.249 Arbeiter von vier Textilfabriken im Nordosten der Vereinigten Staaten ein, in denen importierte Tierhäute verarbeitet wurden. 379 Teilnehmer erhielten den Anthrax-Impfstoff, 414 ein Placebo, 116 erhielten unvollständige Impfungen (entweder mit dem Impfstoff oder mit dem Placebo) und 340 wurden in eine Beobachtungsgruppe (ohne Behandlung) aufgenommen. Im Verlauf der Studie wurden in den vier Textilfabriken 26 Fälle von Milzbrand gemeldet, davon fünf Infektionen durch Einatmen und 21 Hautinfektionen. Von den fünf Teilnehmern mit Infektionen durch Einatmen (von denen vier tödlich verliefen), wurden zwei mit dem Placebo behandelt und drei befanden sich in der Beobachtungsgruppe: keiner der Betroffenen hatte den Anthrax-Impfstoff erhalten. Von den 21 Teilnehmern mit Hautinfektionen erhielten 15 das Placebo, drei waren in der Beobachtungsgruppe und drei erhielten den Anthrax-Impfstoff. Von den drei Hautinfektionen in der Impfstoffgruppe trat ein Fall unmittelbar vor der Verabreichung der geplanten dritten Dosis auf, ein Fall 13 Monate nach Verabreichung der dritten von sechs geplanten Dosen (aber keinen weiteren Dosen) und einer trat vor der Verabreichung der geplanten vierten Dosis des Impfstoffs auf. Die Auswertung umfasste Fälle mit Hautmilzbrand und Lungenmilzbrand bei Personen, die mindestens drei Dosen des Impfstoffs oder des Placebos erhalten hatten und weitere Dosen wie geplant erhielten. Die berechnete Wirksamkeit des Impfstoffs in Bezug auf die Prävention aller Arten von Erkrankungen durch Milzbranderreger insgesamt und unabhängig von der Art der Exposition oder der Manifestation der Krankheit, betrug 92,5% (unteres 95%-Konfidenzintervall (CI) = 65%).

Von 1962 bis 1974 sammelten die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den Vereinigten Staaten Beobachtungsdaten über das Auftreten von Milzbrand bei Textilfabrikarbeitern oder Personen, die in der Nähe von Textilfabriken lebten. Zu dieser Zeit erhielten die Testpersonen entweder BioThrax oder den früheren, auf dem protektiven Antigen basierenden Anthrax-Impfstoff, der in der oben beschriebenen Feldstudie verwendet wurde. Es wurden 27 Fälle von Milzbrand festgestellt, wovon 24 bei nicht Geimpften auftraten, ein Fall nach Verabreichung einer Dosis des Anthrax-Impfstoffs und zwei Fälle nach Gabe von zwei Dosen des Anthrax-Impfstoffs. Bei Personen, die mindestens drei der empfohlenen sechs Dosen des Anthrax-Impfstoffs erhalten hatten, wurden keine dokumentierten Milzbrandfälle gemeldet. Der relative Anteil von immunisierten gegenüber nicht immunisierten Personen ist nicht bekannt. Diese Daten bestätigen, dass für nicht geimpfte Personen weiterhin ein Krankheitsrisiko bestand.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Eine Auswertung pharmakokinetischer Studien ist für Impfstoffe nicht erforderlich.



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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakologie, zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe sowie zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Eine 0,5-ml-Dosis enthält:

Benzethoniumchlorid als Zusatz zur Konservierung

Formaldehyd als Zusatz zur Konservierung

Natriumchlorid als Bestandteil der Kochsalzlösung

Wasser für Injektionszwecke

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**

4 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche sollte der Inhalt innerhalb von 28 Tagen verbraucht werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

KÜHL LAGERN (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Weitere Hinweise für die Aufbewahrung der Durchstechflasche nach dem ersten Öffnen befinden sich in Abschnitt 6.3.

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

BioThrax<sup>®</sup>, adsorbierter Anthrax-Impfstoff wird in Multidosis-Durchstechflaschen zu 5 ml und einer 5 ml-Multidosis-Durchstechflasche pro Schachtel angeboten. Die Durchstechflasche besteht aus Borsilikatglas, Typ 1, und ist mit einem 13 mm 890 grauen V35 West Rs Stopfen verschlossen.

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

Verwenden Sie für jede zu impfende Person eine neue sterile Nadel und Spritze, um die Übertragung von Hepatitis-Viren oder anderen Infektionserregern zu vermeiden. Verwenden Sie eine 1- oder 1,5-Zoll 25- oder 23-G-Nadel. Nach Prüfung der Dicke des Subkutangewebes an der vorgesehenen Injektionsstelle wählen Sie eine Nadel von ausreichender Länge, die den Muskel erreicht. Benutzen Sie für jede spätere Injektion dieses Impfstoffs eine andere Injektionsstelle und vermischen Sie den Impfstoff in der Spritze nicht mit einem anderen Präparat.

1. Schütteln Sie die Flasche kräftig, um für die Entnahme eine homogene Suspension zu erhalten; kontrollieren Sie die Suspension auf sichtbare Schwebeteilchen oder Verfärbung. Wenn die Suspension eine Verfärbung oder sichtbare Schwebeteilchen aufweist, VERWERFEN SIE DIE DURCHSTECHFLASCHE SAMT INHALT.
2. Wischen Sie den Gummistopfen mit einem in Alkohol getränkten Tupfer ab und lassen Sie ihn trocknen, bevor Sie die Nadel einführen.
3. Der Impfstoff sollte in der Region des M. deltoideus injiziert werden. Meiden Sie den Trizeps, um eine Schädigung des N. ulnaris auszuschließen. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem in Alkohol getränkten Tupfer oder einem anderen geeigneten antiseptischen Mittel.
4. Halten Sie die Nadel in einem Winkel von 90° zur Haut (ähnlich wie einen Dart-Pfeil) und injizieren Sie den Impfstoff in den Muskel.
5. Injizieren Sie den Impfstoff NICHT intravaskulär oder intradermal.
6. Ziehen Sie die Nadel nach der Injektion vorsichtig zurück und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Emergent Sales and Marketing Germany GmbH

Walter-Gropius-Straße 17

80807 München

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

PEI.H.04350.01

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der erteilung der zulassung: 24/06/2013

#### **10. STAND DER INFORMATION**

06/2013

**PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### {BioThrax® Suspension zur Injektion}

{Adsorbierter Anthrax Impfstoff}

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie die erste Injektion dieses Impstoffes erhalten.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist BioThrax und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Injektion von BioThrax beachten?
3. Wie ist BioThrax anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BioThrax aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST BIOTHRAX® UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

**Was ist BioThrax? – Wichtige Informationen zu den Bestandteilen von BioThrax**

BioThrax® Adsorbierter Anthrax Impfstoff ist ein Impfstoff, der verwendet wird, um eine Milzbranderkrankung durch *Bacillus anthracis* zu verhindern.

**Wofür wird BioThrax verwendet?**

Eine Impfung mit BioThrax ist angezeigt für Personen zwischen 18 und 65 Jahren, die dem Risiko unterliegen, mit Milzbranderregern (Anthrax) in Kontakt zu kommen, durch den Kontakt mit Tierprodukten wie Fellen, Haaren oder Knochen, die aus Gebieten stammen, in denen Milzbrand vorkommt (milzbrandendemischen Gebieten), oder die mit Anthraxsporen (*Bacillus anthracis*-Sporen) kontaminiert sind. BioThrax ist ebenfalls angezeigt für Militärangehörige sowie für Ersthelfer und andere zivile Gruppen oder Personen, die dem Risiko unterliegen, in Kontakt mit Anthraxsporen (*Bacillus anthracis*-Sporen) zu kommen, wie zum Beispiel als Folge eines Krieges, der mit biologischen Waffen geführt wurde oder von Bioterrorismus, unabhängig von der Art der Exposition.

Milzbrand (Anthrax) ist eine bakterielle Infektionskrankheit, verursacht durch den Erreger *Bacillus anthracis* und der daraus entstehenden körpereigenen Antwort auf diese Infektion. Die Impfung mit BioThrax bereitet Ihre körpereigene Abwehr darauf vor, die Infektion zu bekämpfen, indem das durch die Infektion produzierte Toxin blockiert wird.

Eine Milzbrand (Anthrax)-Infektion kann sich auf dreierlei Weise äußern:

I) Das erste Anzeichen für eine *Hautinfektion* mit Milzbrand (Anthrax) kann das Auftreten eines kleinen roten Fleckes auf der Haut sein, ähnlich einem Insektenstich. Nach kurzer Zeit bildet sich eine kleine eitrige Blase. Die Haut um diese Blase fängt an, rot zu werden, dann entsteht ein schwarzes, verhärtetes Geschwür, umrandet von einer Schwellung. Gelegentlich können die Lymphknoten schmerzhaft angeschwollen sein. Ohne Behandlung mit Antibiotika können aufgrund der Ausbreitung

des Erregers im Blutsystem (Blutvergiftung (Sepsis)) ungefähr 20 % der Haut-Milzbranderkrankungen (Anthrax) tödlich verlaufen.

II) Lungenmilzbrand (*Inhalationsmilzbrand*, Inhalationsanthrax) wird verursacht durch das Einatmen von Anthraxsporen, die durch die Luft übertragen werden. Die ersten Symptome sind unspezifische Erkältungs- oder Grippeerscheinungen. Später entwickelt sich eine schwere Krankheit mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Kurzatmigkeit und Schock. Trotz einer Behandlung mit Antibiotika sterben viele Patienten innerhalb von 3 bis 5 Tagen.

III) In seltenen Fällen kann Milzbrand (Anthrax) durch den Verzehr von verunreinigten Nahrungsmitteln entstehen. Dies ist bekannt als gastrointestinaler Milzbrand (Magen-Darm-Milzbrand, Magen-Darm-Anthrax). Infizierte Patienten können unter Bauchschmerzen und Blähungen leiden. Innerhalb kurzer Zeit treten blutige Durchfälle und Bauchfellentzündung auf. Die Sterblichkeitsrate des gastrointestinalen Milzbrandes ist hoch.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER INJEKTION VON BIOTHRAX® BEACHTEN**

### **BioThrax darf NICHT angewendet werden, wenn**

- Ihre Krankheitsgeschichte schwerwiegende *allergische Reaktionen* (anaphylaktische oder anaphylaxieähnliche Reaktionen) auf eine vorhergehende Impfung mit BioThrax oder auf einen der Impfstoff-Bestandteile aufweist.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von BioThrax ist erforderlich**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn

- Sie *schwanger* sind, es sei denn, der mögliche Nutzen einer Impfung überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus deutlich;
- Sie in der Vergangenheit eine *Milzbrand (Anthrax)-Erkrankung* hatten;
- Sie infolge eines angeborenen oder erworbenen Immundefekts ein *beeinträchtigtes Immunsystem* haben, oder
- Sie eine *Immunsuppressionstherapie* (eine Therapie, die die Reaktion des Immunsystems unterdrückt) erhalten;
- Sie an einer *mittelschweren oder schweren Erkrankung* leiden. Eine Impfung ist für Personen mit einer leichten Erkrankung ohne oder mit niedrigem Fieber erlaubt;
- Sie nach einer vorhergehenden Impfung eine *allergische Reaktion* auf BioThrax oder auf einen der Impfstoff-Bestandteile gezeigt haben;
- Sie eine *Latex-Allergie* oder –Überempfindlichkeit haben, da der Durchstechflaschenverschluss trockenes Naturgummi enthält.

### **Bei Anwendung von BioThrax mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft, wenn Sie sich einer Immunsuppressionstherapie unterziehen oder eine Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden oder zellschädigenden Arzneimitteln (z.B. Chemotherapie) erhalten.

### **Bei Anwendung von BioThrax zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Es gelten keine speziellen Beschränkungen oder Vorsichtsmaßnahmen für BioThrax-Impfungen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, die Vermutung haben schwanger zu sein oder versuchen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Impfung oder Verabreichung von Medikamenten Ihren Arzt oder eine

medizinische Fachkraft um Rat. Zur Vorsicht sollten Schwangere von Routineimpfungen mit dem Anthrax-Impfstoff ausgeschlossen werden.

Lassen Sie sich nicht impfen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, der mögliche Nutzen einer Impfung überwiegt das Risiko.

Es ist nicht bekannt, ob der Kontakt der Mutter mit BioThrax ein Risiko für das gestillte Kind darstellt..

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Soweit bisher bekannt ist, hat BioThrax keinen Einfluss auf die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen.

## **3. WIE IST BIOTHRAX® ANZUWENDEN?**

Der Impfstoff ist Ihnen verschrieben worden und wird Ihnen von Ihrem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft verabreicht. Für die Verabreichung werden eine kleine, sterile Nadel und Spritze zum Aufziehen einer 0,5 ml Dosis von BioThrax aus der Mehrfach-Durchstechflasche verwendet. Die Dosis wird als *intramuskuläre* (i.m.) Injektion in den Oberarm verabreicht.

### **Empfohlener Injektionszeitplan**

Um einen zuverlässigen Schutz zu erhalten, werden eine anfängliche intramuskuläre (i.m.) Injektionsfolge von 0,5 ml in Monat 0, 1 und 6 sowie anschließend Auffrischimpfungen alle 3 Jahre empfohlen.

### **Wenn Sie eine Injektion vergessen haben**

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt oder Ihre medizinische Fachkraft, damit diese die beste Vorgehensweise festlegen können. In den meisten Fällen ist die Fortsetzung des Zeitplans mit Anpassung der Injektionszeiten ausreichend, um Ihren Impfschutz zu erhalten.

### **Wenn Sie die Injektion von BioThrax abbrechen**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Impfstoffs haben, fragen Sie Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Milzbrand (Anthrax) zu bekommen ist weitaus gefährlicher als jegliches, durch den Impfstoff verursachtes Risiko. Wie alle Arzneimittel kann BioThrax Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind. Stellen Sie Informationen über Ihre Symptome, Zeit und Datum der Nebenwirkung und den Zeitpunkt der Impfung zur Verfügung. Ihr Arzt oder eine medizinische Fachkraft kann dann diese Informationen zum Zwecke Ihrer Behandlung und zur Erstellung des Berichts über den Zwischenfall, wie er per Gesetz erforderlich ist, verwenden.

*Sehr häufig (Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 von 10 Geimpften auftreten können)*

- Gefühl des Wundseins, Schmerzen, Rötung, Blutergüsse, Juckreiz, Schwellung oder Wärmeentwicklung an der Injektionsstelle
- Bewegungseinschränkung des injizierten Arms
- Ein Knoten an der Injektionsstelle
- Ein Brennen kann sofort nach der Injektion auftreten und für etwa eine Minute andauern
- Muskelkater, Ermüdung oder Kopfschmerzen

***Häufig (Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 10, aber bei 1 oder mehr als 1 von 100 Geimpften auftreten können)***

- Schmerzen im Bereich der Lymphknoten in den Achselhöhlen
- Schüttelfrost, Fieber, Schwindel, Schlaflosigkeit, Übelkeit oder Dyspepsie (Verdauungsbeschwerden)
- Husten, Nasen-/Nasennebenhöhlen- oder andere Atemwegsinfektionen
- Hautausschlag, Juckreiz
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen oder Nackenschmerzen

***Gelegentlich (Nebenwirkungen, die bei weniger als 1 von 100, aber bei 1 oder mehr als 1 von 1000 Geimpften auftreten können)***

- Taubheit/Kribbeln an der Injektionsstelle, Hautausschlag
- Grippeähnliche Erkrankung, Verstopfung der Atemwege, Kurzatmigkeit, Niesen, Herpes zoster
- Unwohlsein
- Beschleunigter Herzschlag
- Gelenk- oder Muskelsteifigkeit, Gliederschmerzen
- Hautrötung, allergische Reaktionen der Augen
- Hautausschlag, Hautrötung oder Brennen
- Schwindel, Ohnmacht, Taubheit, Schlaflosigkeit
- Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Dysmenorrhoe (Regelschmerzen)

***Selten (Nebenwirkungen, die bei 1 oder weniger als 1 von 10.000 Geimpften auftreten können)***

- Schwere allergische Reaktion. Zeichen für eine schwere allergische Reaktion beinhalten Schwierigkeiten beim Atmen, Schwäche, Heiserkeit oder Keuchen, ein schneller Herzschlag, Nesselsucht, Schwindel, Blässe oder Anschwellen des Rachens, der Lippen oder des Gesichtes.
- Starke Hautreaktionen
- Schüttelfrost / kalter Schweiß

Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome, wie Schwierigkeiten beim Atmen, Schwäche, Heiserkeit oder Keuchen, ein schneller Herzschlag, Nesselsucht, Schwindel, Blässe oder Anschwellen des Rachens, der Lippen oder des Gesichtes innerhalb einiger Minuten bis zu einer Stunde nach der Injektion feststellen, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft, da dies ein Zeichen einer schweren Reaktion sein kann.

## **5. WIE IST BIOTHRIX® AUFZUBEWAHREN?**

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- BioThrax darf nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.
- Im Kühlschrank lagern (2-8 °C).
- Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was enthält BioThrax?**

- Der Wirkstoff ist: Milzbrand-Antigen-Filtrat (Anthrax-Antigen-Filtrat)

- Die sonstigen Bestandteile sind: Aluminiumhydroxid, Kochsalzlösung, Formaldehyd, Benzethoniumchlorid (Phemerol) und Wasser zur Injektion
- Das Produkt ist steril und enthält **keine** lebenden oder toten Bakterien

### **Wie sieht BioThrax aus und was ist der Inhalt der Durchstechflasche?**

Einmal durchmischt, erscheint BioThrax als milchig-weiße Suspension, enthalten in einer Durchstechflasche aus durchsichtigem Glas. Die Durchstechflasche ist mit einem Stopfen verschlossen und mit einer Aluminiumkappe versiegelt. Das Produkt wird steril geliefert. Eine Durchstechflasche enthält ausreichend Impfstoff für 10 Injektionen à 0,5 ml.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Emergent Sales and Marketing Germany GmbH  
Walter-Gropius-Straße 17  
80807 München, Deutschland  
Telefon: 089 550 6988 0  
Telefax: 089 550 6988 99  
E-mail: [BioThrax-info@ebsi.com](mailto:BioThrax-info@ebsi.com)

### **Hersteller**

Emergent Sales and Marketing Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bruchsal  
Vichystr. 14  
76646 Bruchsal, Deutschland  
Telefon: 089 550 6988 0  
Telefax: 089 550 6988 99  
E-mail: [BioThrax-info@ebsi.com](mailto:BioThrax-info@ebsi.com)

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Bei Fragen zur Produktqualität oder Produktsicherheit wenden Sie sich bitte an:

EU QPPV

PharSafer House, White Hart Meadows, Ripley, Surrey GU23 6ND, Vereinigtes Königreich  
Telefonzentrale: +44 (0) 1483 212150  
Telefax: +44 (0) 01483 212178

Emergent BioSolutions, Inc  
E-Mail: [productinquiries@ebsi.com](mailto:productinquiries@ebsi.com)  
Telefax: +00 (1) 517-913-6070

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im Juli 2014 überarbeitet.