



IXIARO Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IXIARO Injektionssuspension
Japanische-Enzephalitis-Virus Impfstoff (inaktiviert, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Impfdosis (0,5 ml) IXIARO enthält:
Japanische-Enzephalitis-Virus Stamm SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktiviert)^{1,2} 6 AU³
Entsprechend einer Stärke von ≤ 460 ng ED₅₀

¹ hergestellt in Verozellen

² adsorbiert an Aluminiumhydroxid, hydriert (ca. 0,25 Milligramm Al³⁺)

³ Antigeneinheiten

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol/Dosis, und Natrium, weniger als 1 mmol/Dosis.

Phosphatgepufferte Kochsalzlösung 0,0067 M (in PO₄) mit folgender Zusammensetzung:

NaCl – 9 mg/ml
KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml
Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Klare Flüssigkeit mit weißem Niederschlag.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung gegen das Japanische-Enzephalitis-Virus für Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab dem Alter von 2 Monaten.

IXIARO ist angezeigt bei Personen, die auf Reisen oder beruflich dem Risiko einer Infektion ausgesetzt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene (18 – 65 Jahre)

Die Grundimmunisierung besteht aus zwei einzelnen Dosen von je 0,5 ml entsprechend dem folgenden konventionellen Impfschema:

Erste Dosis am Tag 0.

Zweite Dosis 28 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis.

Schnelles Impfschema:

Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren können unter Anwendung eines schnellen Impfschemas wie folgt geimpft werden:

Erste Dosis am Tag 0.

Zweite Dosis: 7 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis

Bei beiden Schemata sollte die Grundimmunisierung mindestens eine Woche vor einer möglichen Exposition mit Japanischem Enzephalitis-Virus (JEV) (siehe Abschnitt 4.4) abgeschlossen sein.

Es wird empfohlen, nach Erhalt der ersten Dosis von IXIARO die Grundimmunisierung mit der zweiten Dosis IXIARO abzuschließen.

Ist die Grundimmunisierung mit zwei Dosen nicht abgeschlossen worden, ist möglicherweise kein vollständiger Impfschutz gegeben. Klinische Daten zeigen, dass eine zweite Impfung, die in einem Zeitabstand bis zu 11 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht wurde, zu hohen Serokonversionsraten führt (siehe Abschnitt 5.1).

Auffrischimpfung

Eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) sollte innerhalb des zweiten Jahres (d.h. zwischen 12–24 Monate) nach der Grundimmunisierung mit zwei Dosen gegeben werden, und vor einem möglichen erneuten Expositionsrisiko gegenüber dem JE-Virus.

Personen, die dem Risiko einer JE-Infektion dauerhaft ausgesetzt sind (Labormitarbeiter oder Personen, die sich langfristig in einem Endemiegebiet aufhalten), sollten eine Auffrischimpfung 12 Monate nach der empfohlenen Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Daten zur Langzeiteroprotektion nach einer ersten Auffrischimpfung innerhalb von 12–24 Monaten nach der Grundimmunisierung weisen darauf hin dass im Falle einer möglichen JEV-Exposition 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung eine zweite Auffrischimpfung erfolgen sollte.

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Die Grundimmunisierung besteht aus zwei einzelnen Dosen von je 0,5 ml entsprechend dem folgenden konventionellen Impfschema: Erste Dosis am Tag 0.

Zweite Dosis: 28 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis.

Die Grundimmunisierung sollte mindestens eine Woche vor einer möglichen Exposition mit Japanischem Enzephalitis-Virus (JEV) (siehe Abschnitt 4.4) abgeschlossen sein.

Es wird empfohlen, nach Erhalt der ersten Dosis von IXIARO die Grundimmunisierung mit der zweiten Dosis IXIARO abzuschließen.

Ist die Grundimmunisierung mit zwei Dosen nicht abgeschlossen worden, ist möglicherweise kein vollständiger Impfschutz gegeben. Klinische Daten zeigen, dass eine zweite Impfung, die in einem Zeitabstand von bis zu 11 Monaten nach der ersten Dosis verabreicht wurde, zu hohen Serokonversionsraten führt (siehe Abschnitt 5.1).

Auffrischimpfung

Wie bei vielen Impfstoffen ist die Immunantwort auf IXIARO bei älteren Personen (≥ 65 Jahre) niedriger als bei jüngeren Erwachsenen. Da die Dauer des Schutzes bei älteren Personen ungewiss ist, sollte vor einer weiteren Exposition gegenüber dem JE-Virus eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) in Betracht gezogen werden. Die Langzeiteroprotektion nach einer Auffrischimpfung ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche von 3 bis < 18 Jahren

Für die Grundimmunisierung werden zwei separate Impfdosen von je 0,5 ml nach folgendem Impfschema verabreicht:

Erste Dosis an Tag 0.

Zweite Dosis: 28 Tage nach der ersten Dosis.

Kinder von 2 Monaten bis < 3 Jahren

Für die Grundimmunisierung werden zwei separate Impfdosen von je 0,25 ml nach folgendem Impfschema verabreicht:

Erste Dosis an Tag 0.

Zweite Dosis: 28 Tage nach der ersten Dosis.

Hinweise zur Herstellung einer 0,25-ml-Dosis für Kinder von 2 Monaten bis < 3 Jahren, siehe Abschnitt 6.6.

Es wird empfohlen, bei Impfungen, die eine erste Dosis IXIARO erhalten haben, die gesamte Grundimmunisierung mit IXIARO durchzuführen.

Auffrischimpfung (Kinder und Jugendliche)

Vor einer weiteren möglichen JEV-Exposition sollte innerhalb des zweiten Jahres (d.h. 12–24 Monate) nach der Grundimmunisierung eine Auffrischimpfung (dritte Dosis) verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche, die dem Risiko einer JEV-Infektion dauerhaft ausgesetzt sind (langfristiger Aufenthalt in einem Endemiegebiet), sollten eine Auffrischimpfung 12 Monate nach der Grundimmunisierung erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche ab 3 Jahre bis < 18 Jahre sollten als Auffrischimpfung eine einzelne Dosis von 0,5 ml erhalten.

Kinder ab 14 Monate bis < 3 Jahre sollten als Auffrischimpfung eine einzelne Dosis von 0,25 ml erhalten.

Siehe Abschnitt 6.6 für Anweisungen zur Herstellung einer 0,25-ml-Dosis für Kinder ab 2 Monate bis < 3 Jahre.

Für Kinder wurde nach der ersten Auffrischimpfung 1 Jahr nach der Grundimmunisierung keine Langzeiteroprotektion über zwei Jahren hinaus ermittelt.

Kinder unter 2 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IXIARO bei Kindern unter 2 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung:

Der Impfstoff wird intramuskulär in den Oberarm (Deltoidmuskel) injiziert. Bei Säuglingen ist auch eine Impfung in die anterolaterale Oberschenkelmuskulatur möglich. IXIARO darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Falls IXIARO gleichzeitig mit anderen injizierbaren Impfstoffen verabreicht wird, sollten diese mit verschiedenen Spritzen an gegenüberliegenden Injektionsstellen verabreicht werden.

In Ausnahmefällen kann IXIARO bei Patienten mit Thrombozytopenie oder Blutungsstörungen auch subkutan verabreicht werden, da nach intramuskulärer Verabreichung Blutungen auftreten können. Eine subkutane Verabreichung kann zu einer verringerten Immunantwort auf den Impfstoff führen (siehe Abschnitt 4.4). Es ist zu beachten, dass keine klinischen Daten zur Wirksamkeit vorliegen, die die subkutane Verabreichung unterstützen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen die her-

IXIARO Injektionssuspension

stellungsbedingten Verunreinigungen Protaminsulfat, Formaldehyd, Rinderserumalbumin, Wirtszell-DNA, Natriummetabisulfid, Wirtszellproteine.

Personen, die nach der ersten Dosis Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, soll keine zweite Dosis verabreicht werden. Bei Personen mit akuten, ernsthaften fieberhaften Infektionen muss die Verabreichung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten, für den Fall selten auftretender anaphylaktischer Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffes, jederzeit geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

IXIARO darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Wie bei allen Impfstoffen kann auch bei einer Impfung mit IXIARO die Schutzwirkung nicht in allen Fällen gegeben sein. IXIARO schützt nicht vor Enzephalitis, die durch andere Mikroorganismen verursacht wird.

Wie andere intramuskuläre Injektionen soll dieser Impfstoff bei Personen mit Thrombozytopenie, Hämophilie oder anderen Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung nicht intramuskulär verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Serokonversionsrate von 29,4% wurde 10 Tage nach der ersten i.m. Impfung bei Erwachsenen beobachtet. Eine Woche nach der zweiten i.m. Impfung lag diese beim konventionellen Impfschema bei 97,3%. Nach der Immunisierung gemäß dem schnellen Impfschema wurde 7 Tage nach der zweiten i.m. Impfung eine Serokonversionsrate von 99% beobachtet. Daher soll die Grundimmunisierung zumindest eine Woche vor einem möglichen Kontakt mit dem Japanische-Enzephalitis-Virus (JEV) abgeschlossen sein.

Impfschutz gegen Japanische Enzephalitis kann nicht gewährleistet werden, bevor die zweite Dosis erhalten wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von IXIARO mit anderen Impfstoffen

Die gleichzeitige Anwendung von IXIARO mit inaktiviertem Hepatitis A (HAV) Impfstoff sowie mit inaktiviertem Tollwutimpfstoff in zwei verschiedenen Impfschemata wurde in klinischen Studien überprüft. Eine Beeinträchtigung der Immunantwort wurde weder bei dem Japanische-Enzephalitis-Virus (JEV) Impfstoff noch bei dem Hepatitis A Impfstoff oder dem Tollwutvirusimpfstoff festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheitsprofile von IXIARO und den anderen untersuchten Impfstoffen wurden bei einer gleichzeitigen Anwendung nicht beeinträchtigt.

Bei Patienten unter Immunsuppressivtherapie oder Patienten mit Immunschwäche wird eine ausreichende Immunantwort möglicherweise nicht erzielt.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur eine begrenzte Menge an Daten über die Anwendung von IXIARO bei schwangeren Frauen.

In Tierversuchen kam es zu Beobachtungen, deren klinische Bedeutung unklar ist (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von IXIARO während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob IXIARO in die Muttermilch abgegeben wird.

Auf Säuglinge werden keine Auswirkungen erwartet, da die systemische Exposition stillender Frauen gegenüber IXIARO vernachlässigbar ist. Vorsichtshalber sollte die Anwendung von IXIARO während der Stillzeit jedoch aufgrund fehlender Daten vermieden werden.

Fertilität

In einer Studie an Ratten zeigten sich keine Auswirkungen der Impfung auf die weibliche Fortpflanzungsfähigkeit, das Fetalgewicht, die fetalen Überlebensraten oder die Entwicklung der Jungen.

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

IXIARO hat keinen oder nur einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von IXIARO wurde in kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien an 5.021 gesunden Erwachsenen (aus Nichtendemieländern) sowie 1.559 Kindern und Jugendlichen (vorwiegend aus Endemieländern) geprüft.

Bei ungefähr 40% der geimpften Personen traten systemische Nebenwirkungen auf, bei etwa 54% kam es zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese treten üblicherweise innerhalb der ersten drei Tage nach Verabreichung des Impfstoffs auf. Sie verlaufen im Normalfall mild und klingen innerhalb weniger Tage wieder ab. Es wurde keine Zunahme an unerwünschten Nebenwirkungen von der ersten auf die zweite Impfung oder nach Verabreichung einer Auffrischimpfung bei Erwachsenen beobachtet. Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Erwachsenen waren Kopfschmerzen (20%) und Myalgie (13%), Schmerzen an der Injektionsstelle (33%), Druckschmerz an der Injektionsstelle (33%) sowie Müdigkeit (12,9%).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen umfassten Fieber, Durchfall, grippeähnliche Symptome, Reizbarkeit und Schmerzen an der Injektionsstelle, Druckempfindlichkeit an

der Injektionsstelle und Rötung an der Injektionsstelle (siehe Tabelle 1).

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erwachsene und ältere Erwachsene (≥ 65 Jahre)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie

Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Migräne, Schwindelgefühl

Selten: Parästhesie, Neuritis, Dysgeusie, Synkope*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Augenerkrankungen

Selten: Augenlidödem

Herzkrankungen

Selten: Palpitationen, Tachykardie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose

Selten: Urtikaria, Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie

Gelegentlich: Muskuloskeletale Steifigkeit, Arthralgie

Selten: Schmerzen in einer Extremität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Druckschmerz an der Injektionsstelle, Müdigkeit

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Fieber, andere Reaktionen an der Injektionsstelle: z.B. Rötung, Verhärtung, Schwellung, Juckreiz

Gelegentlich: Schüttelfrost, Unwohlsein, Asthenie

Selten: peripheres Ödem

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte

*Auch aus Erfahrungswerten nach Markteinführung

Kinder und Jugendliche (2 Monate bis < 18 Jahre alt)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3



IXIARO Injektionssuspension

Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Reaktionen, die bei Kindern nach der 0,25-ml-Dosis (2 Monate bis < 3 Jahre) bzw. nach der 0,5-ml-Dosis (3 bis < 18 Jahre) beobachtet wurden

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit unerwünschter Reaktionen (%) nach Alter/Dosis	
	0,25 ml N = 783 2 Monate bis < 3 Jahre	0,5 ml N = 628 3 Jahre bis < 18 Jahre
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphadenopathie	0,1	0,0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	8,2	1,9
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	2,9	6,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	0,5	0,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	11,9	1,4
Erbrechen	7,3	1,9
Übelkeit	3,9	1,9
Bauchschmerzen	0,1	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	6,3	1,4
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen		
Myalgie	3,0	7,1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	28,5	10,4
Grippale Symptome	10,9	2,9
Reizbarkeit	10,9	1,9
Müdigkeit	3,5	3,5
Rötung an der Injektionsstelle	10,0	4,1
Schmerzen an der Injektionsstelle	6,1	14,1
Druckschmerz an der Injektionsstelle	4,2	14,7
Schwellung an der Injektionsstelle	3,6	2,2
Verhärtung an der Injektionsstelle	1,2	1,9
Juckreiz an der Injektionsstelle	0,6	1,6
Untersuchungen		
Anstieg der Leberenzyme	0,5	0,2

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

Es wurden keine Symptome in Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Fälle von Überdosierung bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Bei versehentlicher Gabe einer 0,5-ml-Dosis IXIARO an Kinder von 1 bis < 3 Jahren

ergeben sich keine Sicherheitsbedenken (siehe Abschnitt 5.1).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzephalitis Impfstoffe. ATC-Code: J07BA02

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Japanische-Enzephalitis (JE) Impfstoffen ist nicht zur Gänze geklärt. Tierversuche haben gezeigt, dass der Impfstoff das Immunsystem veranlasst, Antikörper gegen das Japanische-Enzephalitis-Virus zu bilden, die meist schützende Eigenschaften haben. Es wurden Provokationsstudien an Mäusen durchgeführt, die mit humanem IXIARO-Antiserum behandelt wurden. Diese Studien zeigten, dass nahezu alle Mäuse mit einem Titer von mindestens 1 : 10 im Plaquereduktions-Neutralisationstest (PRNT)

vor einer tödlichen Infektion mit Japanische-Enzephalitis-Virus geschützt waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden keine prospektiven Wirksamkeitsstudien durchgeführt. Die Immunogenität von IXIARO wurde in ungefähr 3.119 gesunden Erwachsenen in sieben randomisierten, kontrollierten und fünf unkontrollierten Phase-3-Studien sowie bei etwa 550 gesunden Kindern in zwei randomisierten, kontrollierten und zwei unkontrollierten klinischen Phase-3-Studien ermittelt.

Zulassungsvorbereitende Immunogenitätsstudie (Erwachsene)

Die Immunogenität des Impfstoffes wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, beobachter-blinden, multizentrischen Phase 3 Studie an 867 gesunden männlichen und weiblichen Testpersonen untersucht, die entweder IXIARO oder den in den USA zugelassenen JE-Impfstoff JE VAX (als subkutane Injektion an den Tagen 0, 7 und 28) erhalten haben. Die co-primären Endpunkte waren Serokonversionsrate (anti-JEV Antikörper $\geq 1:10$) und geometrischer Mittelwert der Titer (GMT), die an Tag 56 mittels PRNT für die gesamte Studienpopulation erhoben wurden.

Die Anzahl der Testpersonen mit Serokonversion war an Tag 56 vergleichbar in beiden Testgruppen (96,4 % vs. 93,8 % für IXIARO bzw. JE VAX). Der GMT an Tag 56 erreichte 243,6 für IXIARO bzw. 102,0 für JE VAX. Die Immunantworten, die durch IXIARO erzielt wurden, waren jenen, die durch JE VAX hervorgerufen wurden, nicht unterlegen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2:

Serokonversionsraten und geometrische Mittelwerte der Titer von IXIARO und JE VAX in der Per-Protokoll-Population. JEV-spezifische neutralisierende Antikörpertiter wurden gegen den JEV Stamm SA₁₄-14-2 nachgewiesen.

Serokonversionsrate		
Zeitpunkt	IXIARO N = 365 % (n)	JE VAX N = 370 % (n)
Kontrolle 0 (Screening)	0	0
Kontrolle 3 (Tag 28)	54 (197)	86,8 (321)
Kontrolle 4 (Tag 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrischer Mittelwert des Titers (mittels PRNT)		
Zeitpunkt	IXIARO N = 365 GMT (n)	JE VAX N = 370 GMT (n)
Kontrolle 0 (Screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Kontrolle 3 (Tag 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Kontrolle 4 (Tag 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Der Einfluss des Alters auf die Immunantwort nach Impfung mit IXIARO und JE VAX wurde als sekundärer Endpunkt in dieser aktiv kontrollierten Studie ermittelt, indem die Teilnehmer im Alter von ≥ 50 Jahren und darüber (N = 262, durchschnittliches Alter 59,8) mit unter 50-Jährigen (N = 605,

IXIARO Injektionssuspension



Tabelle 3: Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$ und geometrische Mittelwerte der Titer (GMT) 2, 6, 12, 24 und 36 Monate nach Impfung mit IXIARO (ITT Populationen)

Zeitpunkt	Prozentzahl Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
	% (n/N)	95 % Konfidenzintervall	GMT (N)	95 % Konfidenzintervall
Monat 2	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
Monat 6	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
Monat 12	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
Monat 24	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
Monat 36	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Die beobachtete Abnahme der GMT ist wie erwartet und entspricht weitgehend den Ergebnissen mit anderen inaktivierten JE Impfstoffen.

Tabelle 4: Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$ und GMT vor Auffrischimpfung und 1, 6 und 12 Monate nach einer einzelnen 6 mcg (0,5 ml) Auffrischimpfung, verabreicht 15 Monate nach empfohlener Grundimmunisierung mit IXIARO (ITT Population).

	Prozentzahl Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
	%	95 % Konfidenzintervall	GMT	95 % Konfidenzintervall
Tag 0, vor Auffrischimpfung (n = 198)	69,2 %	[62,4; 75,2]	22,5	[19,0; 26,7]
Tag 28 (n = 198)	100,0 %	[98,1; 100,0]	900,1	[742,4; 1091,3]
Monat 6 (n = 197)	98,5 %	[95,6; 99,5]	487,4	[390,7; 608,1]
Monat 12 (n = 194)	98,5 %	[95,6; 99,5]	361,4	[294,5; 443,5]

Tabelle 5: Serokonversionsraten und GMTs für neutralisierende JEV-Antikörper an Tag 0, 14, 21, 35, 56 und 365 nach der Immunisierung mit IXIARO und inaktiviertem Tollwutimpfstoff gemäß einem schnellen Schema sowie IXIARO alleine nach einem konventionellen Schema (Per-Protokoll-Population)

Impfschema	Serokonversionsrate (Rate an Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$)		GMT (Plaquereduktions-Neutralisationstest)	
	Schnelles Schema % (n/N)	Konventionelles Schema % (n/N)	Schnelles Schema (N)	Konventionelles Schema (N)
IXIARO Tag 0,7 Rabipur Tag 0,3,7		IXIARO Tag 0,28 -	IXIARO Tag 0,7 Rabipur Tag 0,3,7	IXIARO Tag 0, 28 -
Tag 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Tag 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Tag 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Tag 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Tag 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Tag 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = nicht zutreffend

durchschnittliches Alter 33,9) verglichen wurden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Serokonversionsraten von IXIARO und JE VAX bei Teilnehmern unter 50 Jahren verglichen mit Teilnehmern 50 Jahre und älter am Tag 28 oder Tag 56 nach der Impfung. Die GMT waren signifikant höher am Tag 28 bei Probanden unter 50 Jahren verglichen mit jenen 50 Jahre und älter in der JE VAX Gruppe (80,9 vs. 45,9; $p = 0,0236$) und ohne signifikanten Unterschied am Tag 56 in dieser Behandlungsgruppe. Es gab keine signifikanten Alterseinflüsse auf die GMT in der IXIARO-Gruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Serokonversionsraten bei Teilnehmern unter 50 Jahren verglichen

mit jenen 50 Jahre und älter am Tag 28 oder Tag 56 in beiden Behandlungsgruppen.

Antikörperpersistenz (Erwachsene)

Die Antikörperpersistenz wurde in einer unkontrollierten Phase 3 Folgestudie untersucht, in die Testpersonen aufgenommen wurden, die eine von zwei Hauptstudien abgeschlossen und mindestens eine Dosis IXIARO erhalten hatten. Die Langzeitimmunogenität von IXIARO wurde in einer Teilgruppe von 181 Probanden (Intent-to-treat (ITT) Population) bis zu 24 Monate nach der ersten IXIARO Dosis und in einer Teilgruppe von 152 Probanden bis zu 36 Monate nach der ersten IXIARO Dosis ermittelt. Die Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$ und GMT nach 2, 6, 12, 24 und 36 Mona-

ten sind in Tabelle 3 für die ITT Population zusammengefasst.

In einer weiteren offenen Phase 3 Studie wurde die Immunantwort bis zu 24 Monate nach Grundimmunisierung ermittelt. 116 Probanden, die die empfohlene Grundimmunisierung mit IXIARO erhalten hatten, wurden in diese Folgestudie eingeschlossen. Die Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$ waren 82,8 % (95 % CI: 74,9; 88,6, N = 116) nach 6 Monaten und 58,3 % nach 12 Monaten (95 % CI: 49,1; 66,9, N = 115). Nach 24 Monaten hatten 48,3 % (95 % CI: 39,4; 57,3, N = 116) der Probanden, die die vollständige, empfohlene Grundimmunisierung erhalten hatten, nach wie vor einen $PRNT_{50} \geq 1:10$ Wert. Nach 24 Monaten lag der GMT bei diesen Probanden bei 16,2 (95 % CI: 13,8; 19,0).

Auffrischimpfung (Erwachsene)

In einer unkontrollierten, offenen, Phase 3 Studie wurde 15 Monate nach Grundimmunisierung eine einzelne 6 mcg (0,5 ml) Auffrischimpfung verabreicht. Alle 198 Probanden wurden in die ITT und Sicherheits-Population eingeschlossen. Die Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$ und GMT im Zeitverlauf sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Antikörperpersistenz nach Auffrischimpfung (Erwachsene)

In einer nicht kontrollierten, offenen Verlängerung der oben beschriebenen Auffrischimpfstudie wurden 67 Studienteilnehmer ungefähr 6 Jahre nach einer Auffrischimpfung zur Bestimmung des neutralisierenden JEV-Antikörpertiters nachbeobachtet. 96 % der Studienteilnehmer (64/67) hatten immer noch schützende Antikörperspiegel ($PRNT_{50} \geq 1:10$) mit einem GMT von 148 (95% CI: 107; 207). Anhand einer mathematischen Modellierung wurde die durchschnittliche Dauer des Impfschutzes hochgerechnet. Auf Grundlage dieses Modells wird geschätzt, dass die durchschnittliche Dauer des Schutzes 14 Jahre beträgt und 75 % der Geimpften haben über 10 Jahre schützende Antikörperspiegel ($PRNT_{50} \geq 1:10$) gehalten. Vor einer möglichen Exposition gegenüber dem JE-Virus sollte daher eine zweite Auffrischimpfung 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung (gegeben 1 Jahr nach der Grundimmunisierung) gegeben werden.

Schnelles Immunisierungsschema (Erwachsene)

Die Immunogenität von IXIARO nach Anwendung des schnellen Impfschemas wurde in einer randomisierten, beobachterverblindeten Phase-3-Studie untersucht. Insgesamt wurden 217 Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren mit IXIARO zusammen mit einem inaktivierten Tollwutimpfstoff (Rabipur) gemäß eines schnellen Immunisierungsschemas an Tag 0 und Tag 7 geimpft und 56 Probanden wurden mit IXIARO alleine gemäß des konventionellen Immunisierungsschemas an Tag 0 und Tag 28 geimpft. Der Anteil an Probanden, der binnen 7 und binnen 28 Tagen nach der letzten Immunisierung eine Serokonversion gezeigt hatte, war bei beiden Schemata ähnlich. Die Serokonversionsraten und die Antikörpertiter blieben ebenfalls bei beiden Schemata bis zu 12 Monate nach der ersten Immunisierung vergleichbar hoch (Tabelle 5).



Tabelle 6: Serokonversionsraten (SKR) und Geometrische Mittelwerte der Titer (GMT) 4 Wochen nach einer einzelnen 6 mcg IXIARO-Auffrischimpfung bei Probanden mit $PRNT_{50} < 1:10$ ($PRNT_{50} < 1:10$ bedeutet, dass ein Proband nicht länger serokonvertiert ist), verabreicht 11 Monate oder 23 Monate nach empfohlener Grundimmunisierung (2×6 mcg) oder nach unvollständiger Grundimmunisierung (1×6 mcg) (ITT Population)

	(n/N)	SKR	GMT	95 % Konfidenzintervall
Auffrischimpfung nach empfohlener Grundimmunisierung (2×6 mcg)				
Auffrischimpfung nach 11 Monaten	(17/17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Auffrischimpfung nach 23 Monaten	(27/27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Zweite Dosis nach unvollständiger Grundimmunisierung (1×6 mcg)				
Zweite Dosis nach 11 Monaten	(99/100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Zweite Dosis nach 23 Monaten	(5/5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Tabelle 7: Serokonversionsraten (SKR) und geometrische Mittelwerte der Titer (GMT) für Anti-JEV neutralisierende Antikörper am Tag 56 und SKR und GMT für HAV Antikörper am Tag 28 in der Per-Protokoll-Population

Serokonversionsraten und Geometrischer Mittelwert der Titer für Anti-JEV Neutralisierende Antikörper am Tag 56			
	% mit SKR	GMT	95 % CI
Gruppe C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Gruppe A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Serokonversionsraten und Geometrischer Mittelwert der Titer für HAV Antikörper am Tag 28			
	% mit SKR	GMT	95 % CI
Gruppe C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Gruppe B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Tabelle 8: Serokonversionsraten (Rate an Probanden mit $PRNT_{50} \geq 1:10$) und GMTs (Plaquereduktions-Neutralisationstest) für neutralisierende JEV-Antikörper nach der Verabreichung von IXIARO und Rabipur nach konventionellem Schema, Per-Protokoll-Population

Serokonversionsraten und geometrischer Mittelwert der Titer für neutralisierende JEV-Antikörper an Tag 56		
	SKR [%] (n/N)	GMT [95 % CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254 – 352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252 – 451] (49)

Impfschemata: IXIARO: Tag 0/28, Rabipur: Tag 0/7/28.

Tabelle 9: Serokonversionsraten und geometrischer Mittelwert der Titer für neutralisierende JEV-Antikörper an Tag 70 bei der Intent-to-treat-Population, für das gesamte Studienkollektiv und stratifiziert nach Alter

Serokonversionsraten und geometrischer Mittelwert der Titer für neutralisierende JEV-Antikörper an Tag 70				
	n/N	SKR	GMT	95 % CI
Gesamtes Studienkollektiv	128/197	65 %	37	29,2, 47,8
Altersgruppe 65 – < 75 Jahre	113/173	65,3 %	37,2	28,6, 48,3
Altersgruppe ≥ 75 Jahre	15/23	65,2 %	42,2	19,2, 92,7

Das schnelle Schema wurde mit einer gleichzeitigen Verabreichung von IXIARO und Rabipur untersucht, kann jedoch auch für die alleinige Verabreichung von IXIARO verwendet werden, da zwischen den beiden Impfstoffen keine Immuninterferenz festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Unvollständige Grundimmunisierung (Erwachsene)

Die Immunogenität von Auffrischimpfungen wurde in einer Studie nach folgenden unterschiedlichen Impfschemen untersucht:

2×6 mcg: N = 116, 1×12 mcg: N = 116 oder 1×6 mcg: N = 117. Eine einzelne 6 mcg (0,5 ml) Auffrischimpfung wurde 11 oder 23 Monate nach der ersten Dosis denjenigen Probanden verabreicht, die 6 und/oder 12 Monate nach Grundimmunisierung seronegativ ($PRNT_{50} < 1:10$) waren. Die Ergebnisse zeigen, dass die zweite Impfung der Grundimmunisierung bis zu 11 Monate nach der ersten Dosis gegeben werden kann. Die Immunantwort nach weiteren Auffrischimpfungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und nach vollständiger

oder unvollständiger Grundimmunisierung wird in Tabelle 6 aufgezeigt.

Gemeinsame Verabreichung mit anderen Impfstoffen (Erwachsene)

Gemeinsame Verabreichung von IXIARO und inaktiviertem Hepatitis A (HAV) Impfstoff (HAVRIX 1440)

Die gemeinsame Verabreichung von IXIARO mit inaktiviertem Hepatitis A (HAV) Impfstoff (HAVRIX 1440) wurde in einer klinischen Studie untersucht. Es gab keine Wechselwirkung zwischen der Immunantwort gegen JEV und HAV. Bei der gemeinsamen Verabreichung von IXIARO und HAV Impfstoff wurde Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Einzelanwendung der beiden Impfstoffe nachgewiesen im Hinblick auf neutralisierende anti-JEV Antikörper und HAV Antikörper und für die Serokonversionsraten bezüglich der beiden Antikörpertypen (Tabelle 7).

Gemeinsame Verabreichung von IXIARO und inaktiviertem Tollwutimpfstoff (Rabipur):

In einer beobachterverblindeten Phase-3-Studie wurde die gemeinsame Verabreichung von IXIARO und Rabipur bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren im Vergleich mit den jeweiligen Einzelimpfungen gemäß eines konventionellen Schemas untersucht. In Hinblick auf den geometrischen Mittelwert der Titer (GMT) und die Serokonversionsraten für neutralisierende JEV-Antikörper wurden keine Interferenzen festgestellt (Tabelle 8). Es gab auch keine Interferenz mit der Immunantwort auf Rabipur.

Immunogenität bei älteren Personen (≥ 65 Jahre)

Die Immunogenität von IXIARO wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie an 200 gesunden älteren Personen im Alter von 65 bis 83 Jahren, darunter Probanden mit stabilen chronischen Grunderkrankungen wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, einer kardiovaskulären Erkrankung oder insulinunabhängigem Diabetes mellitus, untersucht. Neutralisierende JEV-Antikörper wurden 42 Tage nach der zweiten Dosis der Grundimmunisierung (Tag 70) gemessen. Verglichen mit jüngeren Erwachsenen oder Kindern weisen ältere Personen in Bezug auf die Serokonversionsraten (Prozentsatz der Probanden mit $PRNT_{50}$ Titer $\geq 1:10$) und den geometrischen Mittelwerten der Titer eine geringere Immunantwort auf die Impfung auf (Tabelle 9).

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-2-Studie mit gesunden indischen Kleinkindern im Alter von ≥ 1 bis < 3 Jahren wurden 24 Kinder mit 0,25 ml IXIARO (der für diese Altersgruppe zugelassenen Dosis) geimpft und 24 Kinder erhielten die Erwachsenenendosis von 0,5 ml. Bei dieser begrenzten Fallzahl zeigten sich in der Altersgruppe keine Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen der 0,25-ml-Dosis und der 0,5-ml-Dosis.

Immunogenität und Sicherheit von IXIARO bei Kindern und Jugendlichen aus einem JEV-Endemieland

Zur Prüfung der Sicherheit und Immunogenität von IXIARO wurde eine randomisierte, kontrollierte, unverblindete klinische Studie

IXIARO Injektionssuspension



Tabelle 10: Serokonversionsrate, Anteil der Probanden mit mindestens 4-fachem Anstieg der Titer neutralisierender JEV-Antikörper und geometrischer Mittelwert der Titer zu Beginn, an Tag 56 und in Monat 7 in Abhängigkeit von der Altersgruppe (Intent-to-treat-Kollektiv)

Impfdosis	0,25 ml			0,5 ml	
	Altersgruppe	2 Monate – < 6 Monate	6 Monate – < 12 Monate	1 Jahr – < 3 Jahre	3 Jahre – < 12 Jahre
Serokonversionsrate % (n/N)					
Vor der Impfung	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
Tag 56	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
Monat 7	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Anteil der Probanden mit \geq 4-fachem Anstieg des JEV-Antikörper-Titers % (n/N)					
Tag 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Monat 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrischer Mittelwert der Titer (N)					
Vor der Impfung	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Tag 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Monat 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

⁰ Bei negativem Titer vor der Impfung wurde ein Wert von 5 zugeordnet.

Tabelle 11: Seroprotektionsraten und geometrische Mittelwerte der Titer mit und ohne eine Auffrischimpfung mit IXIARO in den Monaten 12, 13, 24 und 36, Intent-to-treat-Population

Zeitpunkt nach Grundimmunisierung	Ohne Auffrischimpfung N = 150	Auffrischimpfung 12 Monate nach Grundimmunisierung N = 149	
		0,25 ml Auffrischimpfung N = 81	0,5 ml Auffrischimpfung N = 67
Seroprotektionsrate % (n/N)			
Monat 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Monat 13	n. v.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Monat 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Monat 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Geometrischer Mittelwert des Titers			
Monat 12	46	67	40
Monat 13	n. v.	2911	1366
Monat 24	50	572	302
Monat 36	59	427	280

n. v. = nicht verfügbar

auf den Philippinen durchgeführt, wo das JE-Virus endemisch ist. Das Sicherheitsprofil von IXIARO wurde mit dem der Kontrollimpfstoffe Havrix (Hepatitis-A-Impfstoff, pädiatrische Zubereitung mit 720 ELISA-Einheiten/0,5 ml) und Prevenar (7-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff mit Diphtherie-Trägerprotein CRM197) verglichen. Die Untersuchung der Immunogenität in einer Untergruppe des Studienkollektivs umfasste die Bestimmung der Serokonversionsrate (SKR, definiert als Titer neutralisierender JEV-Antikörper \geq 1 : 10), des Anteils der Studienteilnehmer, bei denen der Antikörpertiter mindestens um das Vierfache anstieg, sowie des geometrischen Mittelwerts der Titer (GMT) an Tag 56 und in Monat 7, jeweils in Abhängigkeit von der Dosis und Altersgruppe. Die Parameter der Immunantwort auf IXIARO sind in Tabelle 10 dargestellt.

Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand des gesamten Studienkollektivs beurteilt. Die Eltern oder Impflinge vermerkten nach jeder Impfung alle unerwünschten Ereignisse 7 Tage lang in einem Tagebuch.

Zusätzlich wurden sie am Tag der zweiten Impfung sowie bei den persönlichen Visiten (einschl. körperlicher Untersuchung) 28 Tage (Tag 56) und 6 Monate (Monat 7) nach der zweiten Impfung nach eventuell bisher nicht angegebenen UE befragt. Das Sicherheitsprofil von IXIARO war mit dem von Havrix und Prevenar vergleichbar.

Antikörperpersistenz und Auffrischimpfung bei Kindern und Jugendlichen aus Endemieländern

In einer randomisierten, kontrollierten, offenen klinischen Studie auf den Philippinen, wo JEV endemisch vorkommt, (300 Kinder, Durchschnittsalter 5,3 Jahre, Altersbereich 1,2–17,3 Jahre) wurde die Persistenz JEV-neutralisierender Antikörper nach Grundimmunisierung und Sicherheit und Immunogenität einer IXIARO-Auffrischimpfung 12 Monate nach der Grundimmunisierung bewertet. Es wurden 150 Kinder ohne Auffrischimpfung über drei Jahre nachbeobachtet, weitere 150 Kinder erhielten nach einem Jahr eine Auffrischimpfung (0,25 ml, wenn zum Zeitpunkt der Auffrischimpfung < 3 Jahre, 0,5 ml, wenn zum Zeitpunkt der

Auffrischimpfung 3 Jahre alt oder älter) und wurden für weitere zwei Jahre nachbeobachtet. Seroprotektionsraten (SPR), definiert als neutralisierender Antikörpertiter \geq 1:10 und geometrische Mittelwerte der Titer (GMT), sind in Tabelle 11 aufgeführt. Die Auffrischimpfung führte zu einem ausgeprägten Anstieg der GMT und die Seroprotektionsrate war zwei Jahre nach der Auffrischimpfung unverändert bei 100 %.

Immunogenität und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen aus Nichtendemieländern

Die Sicherheit und Immunogenität von IXIARO wurde bei einer Zwischenauswertung einer laufenden unkontrollierten und unverblindeten Studie analysiert, an der gesunde männliche und weibliche Probanden in den USA, Europa, Australien teilnehmen, die eine Reise in ein JEV-Endemieland planen. Kinder und Jugendliche im Alter von \geq 3 bis < 18 Jahren erhielten zwei Impfdosen zu je 0,5 ml und Kinder im Alter von \geq 2 Monaten bis < 3 Jahren erhielten zweimal 0,25 ml als intramuskuläre Injektion an Tag 0 und Tag 28. Immunogenitätsdaten von 64 Probanden wurden ausgewertet. SKR und GMT sind in Tabelle 12 auf Seite 7 dargestellt.

Antikörperpersistenz bei Kindern und Jugendlichen aus Nichtendemieländern

In einer nicht kontrollierten, offenen klinischen Nachbeobachtungsstudie in den Vereinigten Staaten, Europa und Australien wurde die Antikörperpersistenz für drei Jahre nach der Grundimmunisierung mit IXIARO bewertet. Bei 23 Kindern wurden Daten zur Langzeitimmunogenität ausgewertet (Durchschnittsalter 14,3 Jahre, Altersbereich 3–18 Jahre). Die SKR und GMT sind in Tabelle 13 auf Seite 7 aufgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Toxizitätsdaten sind limitiert. In einer Reproduktions- und prä-/postnatalen Toxizitätsstudie wurden keine impf-

Tabelle 12: Serokonversionsraten und geometrische Mittelwerte der Titer neutralisierender JEV-Antikörper in Abhängigkeit von der Impfdosis und Altersgruppe. Intent-to-treat-Kollektiv.

	IXIARO-Dosis	Zeitpunkt	SKR n/N	GMT	95 % CI
Altersgruppe ≥ 2 Monate bis < 3 Jahre	0,25 ml	Tag 56	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Monat 7	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Altersgruppe ≥ 3 bis < 18 Jahre	0,5 ml	Tag 56	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Monat 7	90,6 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Tabelle 13: Seroprotektionsraten und geometrische Mittelwerte der Titer neutralisierender JEV-Antikörper nach Impfstoffdosis und Altersgruppe Intent-to-treat-Population

	Seroprotektionsrate (Rate der Studienteilnehmer mit PRNT ₅₀ ≥ 1:10 % (n/N))		Geometrischer Mittelwert des Titers (Plaquereduktionstest) GMT [95 % CI]	
	Nach 0,25 ml Dosis Grundimmunisierung	Nach 0,5 ml Dosis Grundimmunisierung	Nach 0,25 ml Dosis Grundimmunisierung	Nach 0,5 ml Dosis Grundimmunisierung
Monat 12	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	–	48 [28; 80]
Monat 24	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [n. v.]	75 [46; 124]
Monat 36	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [n. v.]	61 [35; 106]

n. v. 95 % Konfidenzintervall konnte nicht festgelegt werden (Einzeldaten)

stoffbedingten Effekte hinsichtlich Reproduktion, Fötalgewicht, Überlebensrate und Entwicklung des Nachwuchses gesehen. Es wurde jedoch eine unvollständige Ossifikation von Teilen des Skeletts in jener Gruppe beobachtet, die zwei Impfungen erhalten hatte, aber nicht in der Gruppe, die drei Impfungen erhalten hatte. Es ist derzeit schwierig zu beurteilen, ob diese Beobachtung in Zusammenhang mit der Impfung steht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phosphat-gepufferte Salzlösung, bestehend aus:

Natriumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
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

2 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ I Glas) mit Kolbenstopfen (Chlorbutyl-Elastomer). Packungsgröße: 1 Spritze, mit oder ohne separater Nadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze dient zum einmaligen Gebrauch und darf nicht an mehr als einer Person angewendet werden. Die Fertigspritze kann sofort verwendet werden. Falls keine Kanüle mitgeliefert wurde, ist eine sterile Kanüle zu verwenden.

IXIARO darf nicht verwendet werden, wenn die Blisterfolie nicht intakt oder die Verpackung beschädigt ist.

Nach Lagerung kann ein feiner, weißer Niederschlag mit einem klaren, farblosen Überstand beobachtet werden.

Der Impfstoff muss vor der Verabreichung gut geschüttelt werden, bis sich eine homogene weiße, trübe Flüssigkeit bildet. Das Produkt darf nicht angewendet werden, wenn nach dem Schütteln noch immer Partikel zu sehen sind, die Farbe verändert erscheint oder die Spritze beschädigt zu sein scheint.

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

Hinweise zur Anwendung einer 0,5-ml-Dosis IXIARO bei Personen ab 3 Jahren

Zur Verabreichung der vollen Dosis von 0,5 ml gehen Sie bitte folgendermaßen vor:

- Schütteln Sie die Spritze, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat.
- Drehen Sie die Kappe vorsichtig vom Spritzenkonus ab. Versuchen Sie nicht, die Kappe abzuknicken oder abzuziehen, da die Spritze hierdurch beschädigt werden könnte.
- Stecken Sie eine Kanüle auf die Fertigspritze.

Hinweise zur Anwendung einer 0,25-ml-Dosis IXIARO bei Kindern unter 3 Jahren

Zur Verabreichung einer Dosis von 0,25 ml bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 3 Jahren gehen Sie bitte folgendermaßen vor:

- Schütteln Sie die Spritze, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat.
- Drehen Sie die Kappe vorsichtig vom Spritzenkonus ab. Versuchen Sie nicht, die Kappe abzuknicken oder abzuziehen, da die Spritze hierdurch beschädigt werden könnte.
- Stecken Sie eine Kanüle auf die Fertigspritze.
- Halten Sie die Spritze senkrecht nach oben.
- Entfernen Sie das überschüssige Volumen aus der Spritze, indem Sie den Kolben nach oben bis auf die Höhe der roten Linie auf dem Spritzenzylinder schieben (roter Hinweispfeil, siehe Abbildung 1).*
- Stecken Sie zur Injektion des verbliebenen Volumens eine neue sterile Kanüle auf die Spritze.

* Wenn Sie den Kolben über die rote Linie hinaus vorgeschoben haben, ist die Vollständigkeit der 0,25-ml-Dosis nicht mehr gewährleistet und es sollte eine neue Spritze verwendet werden.

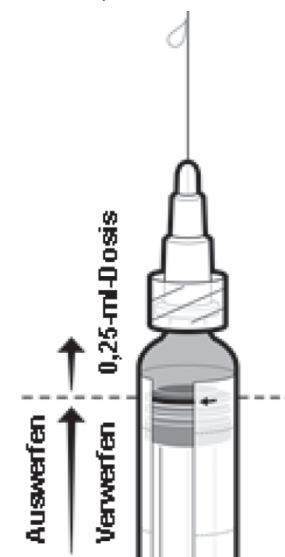


Abbildung 1: Herstellung der 0,25-ml-Dosis zur Injektion

7. INHABER DER ZULASSUNG

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/501/001
EU/1/08/501/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 85
Service Fax: 0800 5 55 55 45
E-Mail: de.impfservice@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/08/501/002
1 Fertigspritze (ohne Nadel)

PAE 22141

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt