ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 SA_{14}-14-2 (inaktiviert)[1,2] 6 AU[3]
Entsprechend einer Stärke von ≤ 460 ng ED_{50}

[1] hergestellt in Verozellen
[2] adsorbiert an Aluminiumhydroxid, hydriert (ca. 0,25 Milligramm Al^{3+})
[3] Antigeneinheiten

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) je 0,5 ml Einzeldosis, d. h. es ist im Wesentlichen „kaliumfrei“, und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je 0,5 ml Einzeldosis, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“. Dieses Produkt kann Spuren von Natriummetabisulfit halten, die sich unter der Nachweisgrenze befinden.

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 bis ≤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 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 Langzeitseroprotektion 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 Langzeitseroprotektion 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 Impflingen, 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 Langzeitseroprotektion 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 herstellungsbedingten Verunreinigungen Protaminsulfat, Formaldehyd, Rinderserumalbumin, Wirtszell-DNA, Natriummetabisulfit (siehe Abschnitt 2), 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

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern ist der Name und die Chargennummer des verabreichten Produkts klar zu dokumentieren .

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 Immunantworten 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 Immunsuppressionstherapie oder Patienten mit Immunschwäche wird eine ausreichende Immunantwort möglicherweise nicht erzielt.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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: ≥1/10
Häufig: ≥1/100, <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<u>Erwachsene und ältere Erwachsene (> 65 Jahre)</u>

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Lymphadenopathie
Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerz
Gelegentlich: Migräne, Schwindelgefühl
Selten: Parästhesie, Neuritis, Dysgeusie, Synkope*

Augenerkrankungen
Selten: Augenlidödem

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Vertigo

Herzerkrankungen:
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 Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Myalgie
Gelegentlich: Muskuloskelettale 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)
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

	Häufigkeit unerwünschter Reaktionen (%) nach Alter/Dosis	
Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	**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
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Hautausschlag	6,3	1,4
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		
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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem 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: Impfstoffe, virale Impfstoffe, 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 ≥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 SA_{14}-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, 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 $PRNT_{50}$≥1:10 und GMT nach 2, 6, 12, 24 und 36 Monaten sind in Tabelle 3 für die ITT Population zusammengefasst.

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

	Prozentzahl Probanden mit $PRNT_{50}$≥1:10		GMT	
Zeitpunkt	% (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.

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 $PRNT_{50}$≥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 $PRNT_{50}$≥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 $PRNT_{50}$≥1:10 und GMT im Zeitverlauf sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Prozentzahl von Probanden mit $PRNT_{50}$≥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 $PRNT_{50}$≥1:10		GMT	
		95% Konfidenz-intervall		95% Konfidenz-intervall
Tag 0, vor Auffrisch-impfung (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]

Antikörperpersistenz nach Auffrischimpfung (Erwachsene)

In einer nicht kontrollierten, offenen Verlängerung der oben beschriebenen Auffrischimpfungsstudie 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 ($PRNT_{50}$≥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 ($PRNT_{50}$≥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).
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).

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)

	Serokonversionsrate (Rate an Probanden mit $PRNT_{50}$≥1:10)		GMT (Plaquereduktions-Neutralisationstest)	
	Schnelles Schema % (n/N)	Konventionelles Schema % (n/N)	Schnelles Schema (N)	Konventionelles Schema (N)
Impfschema	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

Unvollständige Grundimmunisierung (Erwachsene)
Die Immunogenität von Auffrischimpfungen wurde in einer Studie nach folgenden unterschiedlichen Impfschemen untersucht: 2x6 mcg: N=116, 1x12 mcg: N=116 oder 1x6 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.

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 serokovertiert ist), verabreicht 11 Monate oder 23 Monate nach empfohlener Grundimmunisierung (2x6 mcg) oder nach unvollständiger Grundimmunisierung (1x6 mcg) (ITT Population)

	(n/N)	SKR	GMT	95% Konfidenzintervall
Auffrischimpfung nach empfohlener Grundimmunisierung (2x6 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 (1x6 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]

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).

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]

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.

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.

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 ≥1:10) und den geometrischen Mittelwerten der Titer eine geringere Immunantwort auf die Impfung auf (Tabelle 9).

Tabelle 9: Serokonversionsraten und geometrischer Mittelwert der Titer des neutralisierenden JEV-Antikörpers 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

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 Erwachsenendosis 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 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 ≥ 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.

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	12 Jahre – < 18 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 ≥ 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◊ (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)

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

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 ≥ 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 %.

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

	Ohne Auffrischimpfung N = 150	Auffrischimpfung 12 Monate nach Grundimmunisierung N = 149	
Zeitpunkt nach Grundimmunisierung		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

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 ≥ 3 bis < 18 Jahren erhielten zwei Impfdosen zu je 0,5 ml und Kinder im Alter von ≥ 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 dargestellt.

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

	IXIARO-Dosis	Zeit-punkt	SKR n/N	GMT	95 %-KI
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

Antikörperpersistenz bei Kindern und Jugendlichen aus Nichtendemieländer
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 Jahren, Altersbereich 3–18 Jahre). Die SKR und GMT sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Seroprotektionsraten und geometrische Mittelwerte der Titer des neutralisierenden Antikörpers des JE-Virus nach Impfstoffdosis und Altersgruppe Intent-to-treat-Population

	Seroprotektionsrate (Rate der Studienteilnehmer mit $PRNT_{50} \geq 1:10$) % (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)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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.

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

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

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

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

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

1. Schütteln Sie die Spritze, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat.
2. Drehen Sie die Kappe vorsichtig vom Spritzenkonus ab. Versuchen Sie nicht, die Kappe abzuknicken oder abzuziehen, da die Spritze hierdurch beschädigt werden könnte.
3. Stecken Sie eine Kanüle auf die Fertigspritze.
4. Halten Sie die Spritze senkrecht nach oben.
5. 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).*

6. 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.

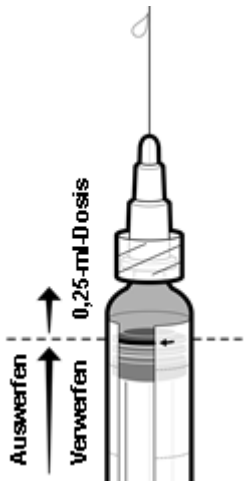


Abbildung 1:
Herstellung der 0,25-ml-Dosis zur Injektion

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

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
United Kingdom

und

Valneva Scotland Limited
1 Oakbank Park Place
Livingston EH53 0TN
United Kingdom

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Amtliche Chargenfreigabe
Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG in der jeweils gültigen Fassung, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen zur Einreichung regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel sind auf der Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) gemäß Artikel 107 c, Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegt und alle nachfolgenden Aktualisierungen werden im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risiko-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IXIARO Injektionssuspension.
Japanische-Enzephalitis-Virus Impfstoff (inaktiviert, adsorbiert).
Zubereitungsform für Erwachsene, Jugendliche und Kinder

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) IXIARO enthält:
6 AU (Antigeneinheiten, entsprechend einer Stärke von ≤ 460 ng ED_{50}) inaktiviertes Japanische-Enzephalitis-Virus Stamm SA_{14}-14-2 (in Verozellen hergestellt), adsorbiert an Aluminiumhydroxid, hydriert (ca. 0,25 mg Al^{3+}).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Phosphat-gepufferte Lösung bestehend aus Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension.
0,5 ml Einzeldosis in einer Fertigspritze.
0,5 ml Einzeldosis in einer Fertigspritze + 1 Nadel.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre (IM) Anwendung.
Vor Gebrauch schütteln um eine einheitliche Suspension zu erhalten.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht intravaskulär verabreichen.

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsprechend den lokalen Bestimmungen entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer} >

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Blisterfolie

Unbedruckte weiße Folie ohne jegliche Information.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett für die Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

IXIARO Injektionssuspension.
Japanische-Enzephalitis-Virus Impfstoff
Intramuskuläre (IM) Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis, 0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern
Nicht einfrieren

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind diesen Impfstoff erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie oder Ihr Kind diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen bzw. Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie bzw. Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist IXIARO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie bzw. Ihr Kind IXIARO erhalten?
3. Wie ist IXIARO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IXIARO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist IXIARO und wofür wird es angewendet?
IXIARO ist ein Impfstoff gegen das Virus, das Japanische Enzephalitis hervorruft.

Durch den Impfstoff kann der Körper einen eigenen Schutz (Antikörper) gegen diese Krankheit aufbauen.

IXIARO wird verwendet, um einer Infektion mit dem Japanischen-Enzephalitis-Virus (JEV) vorzubeugen. Das Virus tritt hauptsächlich in Asien auf und wird durch Stechmücken auf den Menschen übertragen, die infizierte Tiere (z.B. Schweine) gestochen haben. Viele infizierte Personen entwickeln milde oder überhaupt keine Symptome. Bei Personen, die schwere Symptome entwickeln, beginnt Japanische Enzephalitis (JE) üblicherweise wie eine grippeähnliche Erkrankung mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Verwirrtheit und Unruhe treten im Frühstadium der Erkrankung ebenfalls auf.
IXIARO darf nur Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 2 Monaten verabreicht werden, die in Länder reisen, in denen JE endemisch ist, oder die aufgrund ihrer Arbeit infektionsgefährdet sind.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie bzw. Ihr Kind IXIARO erhalten?

IXIARO darf NICHT angewendet werden,
- wenn Sie bzw. Ihr Kind allergisch (überempfindlich) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind eine allergische Reaktion nach Erhalt einer vorangegangenen Impfung von IXIARO gezeigt haben. Anzeichen einer allergischen Reaktion können juckende Rötungen, Kurzatmigkeit und Schwellungen von Gesicht und Zunge sein.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind an einer Erkrankung in Kombination mit hohem Fieber leiden. In diesem Fall wird Ihr Arzt die Impfung verschieben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

IXIARO darf nicht in ein Blutgefäß verabreicht werden.

Die Grundimmunisierung sollte zumindest eine Woche vor einem möglichen Kontakt mit JEV abgeschlossen sein.

Informieren Sie Ihren Arzt,
- wenn Sie bzw. Ihr Kind in der Vergangenheit Gesundheitsprobleme in Folge der Verabreichung eines Impfstoffs festgestellt haben.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind an anderen bekannten Allergien leiden.
- wenn Sie bzw. Ihr Kind an einer Störung der Blutgerinnung (eine Krankheit die zu stärkeren Blutungen als im Normalfall führt) oder einer verminderten Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) leiden, die zu erhöhtem Risiko von Blutungen oder Blutergüssen führt.
- wenn Ihr Kind jünger als 2 Monate ist, da IXIARO nicht an Personen unter 2 Monaten getestet wurde.
- wenn Ihr Immunsystem bzw. das Immunsystem Ihres Kindes nicht ordnungsgemäß funktioniert (Immundefizienz) oder Sie bzw. Ihr Kind Medikamente einnehmen, die das Immunsystem beeinträchtigen (Medikamente wie Kortison oder Medikamente gegen Krebs).

Ihr Arzt wird sie über die Vorteile und möglichen Risiken einer Verabreichung von IXIARO aufklären.

Bitte beachten Sie:
- IXIARO kann die Krankheit, gegen die es schützt, nicht auslösen.
- IXIARO hat keine präventive Wirkung gegen Infektionen, die durch andere Viren als das Japanische-Enzephalitis-Virus hervorgerufen werden.
- Wie bei anderen Impfstoffen ist auch nach einer Impfung mit IXIARO nicht in allen Fällen ein Schutz gewährleistet.
- Sie sollten auch nach Verabreichung von IXIARO geeignete Vorkehrungen für sich bzw. für Ihr Kind treffen, um Mückenstiche zu verhindern (geeignete Kleidung, Insektenschutzmittel, Mosquitonetz).

Anwendung von IXIARO zusammen mit anderen Arzneimitteln
Klinische Studien an Menschen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels haben gezeigt, dass IXIARO zeitgleich mit Hepatitis A Impfstoff und Tollwutimpfstoff verabreicht werden kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, inklusive nicht verschreibungspflichtiger Medikamente, oder wenn Sie bzw. Ihr Kind kürzlich andere Impfstoffe erhalten haben.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Es gibt nur eine begrenzte Menge an Daten über die Anwendung von IXIARO bei schwangeren oder stillenden Frauen.
Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von IXIARO während der Schwangerschaft oder Stillzeit vermieden werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie diesen Impfstoff erhalten.

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

IXIARO enthält Kalium und Natrium
Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) je 0,5 ml Einzeldosis, d. h. es ist im Wesentlichen „kaliumfrei“, und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je 0,5 ml Einzeldosis, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“. Dieses Produkt kann Spuren von Natriummetabisulfit halten, die sich unter der Nachweisgrenze befinden.

3. Wie ist IXIARO anzuwenden?

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 3 Jahren umfasst insgesamt zwei Teilimpfungen zu je 0,5 ml:
- die erste Teilimpfung am Tag 0
- die zweite Teilimpfung 28 Tage nach der ersten Teilimpfung (Tag 28).

Erwachsene im Alter von 18 bis ≤ 65 Jahren können auch wie folgt geimpft werden:
- die erste Teilimpfung am Tag 0
- die zweite Teilimpfung 7 Tage nach der ersten Teilimpfung (Tag 7).

Säuglinge und Kinder im Alter von 2 Monaten bis < 3 Jahren
Die empfohlene Dosis für Säuglinge und Kinder im Alter von 2 Monaten bis < 3 Jahren umfasst insgesamt zwei Teilimpfungen zu je 0,25 ml:
- die erste Teilimpfung am Tag 0
- die zweite Teilimpfung 28 Tage nach der ersten Teilimpfung (Tag 28).

Hinweise zur Herstellung der 0,25-ml-Dosis finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

Stellen Sie sicher, dass Sie bzw. Ihr Kind den kompletten Injektionsumfang von 2 Teilimpfungen erhalten. Die zweite Injektion sollte mindestens 1 Woche, bevor Sie bzw. Ihr Kind dem Risiko eines Kontaktes mit dem JE Virus ausgesetzt sind, verabreicht werden. Andernfalls wären Sie bzw. Ihr Kind möglicherweise nicht vollständig vor einer Ansteckung geschützt.

Bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab 1 Jahr kann eine Auffrischimpfung innerhalb des zweiten Jahres (d. h. 12-24 Monate) nach der ersten Dosis der empfohlenen Grundimmunisierung gegeben werden. Bei Erwachsenen kann 10 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung eine zweite Auffrischimpfung gegeben werden. Älteren Personen (>65 Jahre) kann die erste Auffrischimpfung zu einem früheren Zeitpunkt verabreicht werden. Ihr Arzt wird über die Notwendigkeit und den Zeitpunkt für Auffrischimpfungen entscheiden.

Anwendung
IXIARO wird Ihnen bzw. Ihrem Kind von Ihrem Arzt oder einer Krankenschwester durch Injektion in den Oberarmmuskel (Deltoidmuskel) verabreicht. Die Injektion darf nicht in ein Blutgefäß verabreicht werden. Wenn Sie bzw. Ihr Kind an einer Störung der Blutgerinnung leiden, kann Ihr Arzt entscheiden, die Injektion unter die Haut (subkutan) zu verabreichen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn die Verabreichung von IXIARO vergessen wurde
Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine der geplanten Teilimpfungen nicht rechtzeitig erhalten haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt zur Vereinbarung eines anderen Termins für die zweite Impfung. Ohne die zweite Impfung kann ein vollständiger Schutz gegen die Erkrankung nicht gewährleistet werden. Klinische Daten zeigen, dass die zweite Impfung bis zu 11 Monate nach der ersten Impfung gegeben werden kann.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Der Großteil der unten angeführten Nebenwirkungen wurde während der Durchführung klinischer Studien beobachtet. Sie treten üblicherweise innerhalb der ersten 3 Tage nach erfolgter Impfung auf, sind üblicherweise mild und verschwinden innerhalb weniger Tage.

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern):
Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen an der Einstichstelle, Druckschmerz an der Einstichstelle, Müdigkeit

Häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern):
Übelkeit, grippeähnliche Beschwerden, Fieber, andere Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Rötung, Verhärtung, Schwellung, Juckreiz)

Gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Anwendern):
Erbrechen, Hautausschlag, Veränderung der Lymphknoten, Migräne (hämmernde Kopfschmerzen, oft von Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit begleitet), Benommenheit bzw. Schwindelgefühl, Vertigo (Drehschwindel), Durchfall, Bauchschmerzen, übermäßiges Schwitzen, Juckreiz, Schüttelfrost, Unwohlsein, Muskelsteifigkeit, Gelenkschmerz, Kraftlosigkeit, abnormale Leberwerte (erhöhte Leberenzyme)

Selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Anwendern):
Herzrasen, schneller Herzschlag, Atembeschwerden, Missempfindungen der Haut (z. B. Kribbeln), Nesselausschlag, Hautrötung, Schmerz im Arm oder Bein, Abnahme der Blutplättchen, Entzündung der Nerven, Schwellung der Gliedmaßen oder Knöchel, Geschmacksstörung, Anschwellen der Augenlider, Ohnmacht

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 3 Jahren

Bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis < 3 Jahren wurden die folgenden Nebenwirkungen häufiger als bei Kindern zwischen 3 und 12 Jahren, Jugendlichen oder Erwachsenen beobachtet:
Sehr häufig: Fieber (28,9 %), Durchfall (11,8 %), grippale Erkrankung (11,2 %), Reizbarkeit (11,0 %)
Häufig: Appetitlosigkeit, Erbrechen, Hautausschlag
Gelegentlich: Husten

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist IXIARO aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
- Nicht einfrieren. Impfstoff, der einmal gefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie bzw. Ihr Kind sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was IXIARO enthält
Eine Impfdosis (0,5 ml) IXIARO enthält:
Japanische-Enzephalitis-Virus Stamm SA_{14}-14-2 (inaktiviert)[1,2] 6 AU[3]
entsprechend einer Stärke von ≤ 460 ng ED_{50}

[1] hergestellt in Verozellen
[2] adsorbiert an Aluminiumhydroxid, hydriert (ca. 0,25 Milligramm Al^{3+})
[3] Antigeneinheiten

Aluminiumhydroxid ist in diesem Impfstoff als Adjuvans enthalten.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke

Wie IXIARO aussieht und Inhalt der Packung
IXIARO ist eine Injektionssuspension (0,5 ml in einer Glasspritze mit oder ohne separater Nadel, Packungseinheit 1 Stück).

IXIARO besteht aus einer weißen und leicht milchigen sterilen Suspension, welche durch Schütteln homogen wird.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Wien
Österreich
E-Mail: infoixiaro@valneva.com

Hersteller:

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

Für Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den Inhaber der Zulassung unter der folgenden E-Mail-Adresse:
infoixiaro@valneva.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) http://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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 opakweiße Suspension bildet. Das Produkt darf nicht angewendet werden, falls 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:

1. Schütteln Sie die Spritze, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat.
2. Drehen Sie die Kappe vorsichtig vom Spritzenkonus ab. Versuchen Sie nicht, die Kappe abzuknicken oder abzuziehen, da die Spritze hierdurch beschädigt werden könnte.
3. 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:

1. Schütteln Sie die Spritze, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat.
2. Drehen Sie die Kappe vorsichtig vom Spritzenkonus ab. Versuchen Sie nicht, die Kappe abzuknicken oder abzuziehen, da die Spritze hierdurch beschädigt werden könnte.
3. Stecken Sie eine Kanüle auf die Fertigspritze.
4. Halten Sie die Spritze senkrecht nach oben.
5. 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).*
6. 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.

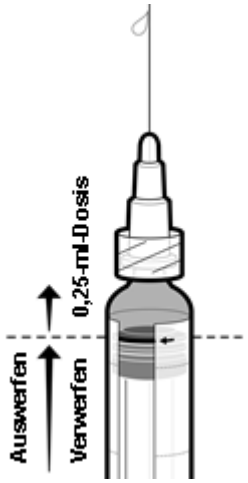


Abbildung 1:
Herstellung der 0,25-ml-Dosis zur Injektion