

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IXCHIQ Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Chikungunya-Impfstoff (lebend)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution enthält eine Dosis (0,5 ml):

Chikungunya-Virus (CHIKV) Δ5nsP3-Stamm (lebend, abgeschwächt)* nicht weniger als $3,0 \log_{10}$ TCID₅₀**

* Produziert in Vero-Zellen

** 50 % infektiöse Dosis für Gewebekulturen

Dieses Produkt enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVOs).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Vor der Rekonstitution ist der lyophilisierte Impfstoff ein weißes bis leicht gelbliches homogenes Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IXCHIQ ist angezeigt zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung einer durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) verursachten Erkrankung bei Personen ab 12 Jahren.

Dieser Impfstoff soll gemäß den amtlichen Empfehlungen verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

IXCHIQ wird als Einzeldosis von 0,5 ml verabreicht.

Wiederholungsimpfung (Auffrischung)

Die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung ist bisher noch nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Immunogenität von IXCHIQ bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Für Kinder unter 12 Jahren liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung

Nur zur intramuskulären Injektion, nach Rekonstitution.

IXCHIQ sollte innerhalb von 2 Stunden nach der Rekonstitution intramuskulär in den Musculus deltoideus verabreicht werden. Der Impfstoff darf nicht in derselben Spritze mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln vermischt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Immundefiziente oder immunsupprimierte Personen infolge von Krankheit oder medizinischer Therapie (z. B. bei malignen Tumoren, Chemotherapie, immunsuppressiver Therapie, angeborener Immunschwäche oder HIV-Infektion mit schwerer Immunsuppression).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

IXCHIQ sollte nur verabreicht werden, wenn ein erhebliches Risiko besteht, sich mit Chikungunya zu infizieren, und nach sorgfältiger Abwägung der potenziellen Risiken und Nutzen (siehe Abschnitt 4.3 und unten).

Bei der Anwendung von IXCHIQ wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere bei Personen ab 65 Jahren und bei Personen mit mehreren chronischen und/oder unkontrollierten Grunderkrankungen (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Reaktogenität oder Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen können zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands führen, einschließlich Unwohlsein und vermindertem Appetit, Verschlimmerung vorbestehender Erkrankungen, Verwirrheitszustände, Enzephalopathie oder Enzephalitis, was zu Stürzen, Krankenhausaufenthalten und zum Tod führen kann. Die mit dem Impfstoff behandelten Personen sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der Impfung Symptome auftreten, die auf eine schwere Reaktogenität oder schwere Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen hindeuten.

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Im Falle eines anaphylaktischen Ereignisses nach Verabreichung des Impfstoffs müssen angemessene medizinische Behandlung und Überwachung stets verfügbar sein. Nach der Impfung wird eine engmaschige Überwachung über mindestens 15 Minuten empfohlen.

Angstbedingte Reaktionen

Angstbedingte Reaktionen einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen können im Zusammenhang mit der Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit der Nadel auftreten. Es muss darauf geachtet werden, dass Verletzungen durch Ohnmacht mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen vorgebeugt wird.

Gleichzeitige Erkrankungen

Bei Personen mit akuter schwerer fiebriger Erkrankung oder akuter Infektion muss die Impfung verschoben werden. Das Vorliegen

einer geringfügigen Infektion und/oder eines leichten Fiebers ist kein Grund für eine Verzögerung der Impfung.

Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Die Impfung sollte an Personen, die mit Antikoagulanzen behandelt werden, sowie an Personen mit Thrombozytopenie oder einer beliebigen Gerinnungsstörung (wie Hämophilie) mit Vorsicht verabreicht werden, da bei diesen Personen das Risiko von Blutungen und Blutergüssen nach einer intramuskulären Injektion besteht.

Beschränkungen der Effektivität des Impfstoffs

Die Wirksamkeit von IXCHIQ zur Vorbeugung von Erkrankungen durch das Chikungunya-Virus basierte auf einem serologischen Surrogatendpunkt (siehe Abschnitt 5.1). Wie bei jedem Impfstoff kann es vorkommen, dass nach der Impfung nicht bei allen Personen eine schützende Immunreaktion ausgelöst wird. Es wird empfohlen, nach der Impfung weiterhin persönliche Schutzmaßnahmen gegen Mückenstiche zu ergreifen.

Schwangerschaft

Bei der Abwägung der Verabreichung von IXCHIQ während der Schwangerschaft sollten das individuelle Risiko einer Infektion mit dem CHIKV-Wildtyp, das Schwangerschaftsalter und die Risiken für den Fötus oder das Neugeborene durch vertikale Übertragung des CHIKV-Wildtyps berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Blutspende

Bei 90 % der geimpften Personen wurde 3 Tage nach der Impfung eine Impfvirämie festgestellt, wobei der Anteil der Geimpften mit nachweisbarem Virus bis 7 Tage nach der Verabreichung von IXCHIQ auf 17 % zurückging und 15 Tage nach der Impfung keine Impfvirämie mehr festgestellt wurde. Siehe Abschnitte 4.6 und 4.8.

Personen, denen IXCHIQ verabreicht wurde, sollten für mindestens 4 Wochen nach der Impfung kein Blut spenden.

Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen

IXCHIQ kann schwere oder lang anhaltende Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Enzephalitis

Während der Anwendung von IXCHIQ nach der Markteinführung wurden Fälle von Enzephalitis (auch mit tödlichem Ausgang) gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Natrium

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

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 25 mg Sorbitol in jeder 0,5-ml-Dosierung, was 0,036 mg Sorbitol/kg/0,5 ml entspricht. Die additive Wirkung von gleichzeitig verabreichten sorbitolhaltigen (oder fructosehaltigen) Produkten und der Aufnahme von Sorbitol (oder

Fructose) über die Nahrung sollte berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Impfstoffen

Die gleichzeitige Verabreichung von IXCHIQ mit anderen Impfstoffen wird nicht empfohlen, da keine Daten über die Sicherheit und Immunogenität nach gleichzeitiger Verabreichung von IXCHIQ mit anderen Impfstoffen vorliegen.

Bei Verabreichung von Immunglobulinen, Blut- oder Plasmatransfusionen 3 Monate vor oder bis zu 1 Monat nach der Verabreichung von IXCHIQ kann es zu einer Beeinträchtigung der erwarteten Immunreaktion kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierversuche deuteten auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich reproduktiver Toxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von IXCHIQ bei schwangeren Frauen vor. Die vorliegenden Daten erlauben keine Rückschlüsse auf die Abwesenheit möglicher Auswirkungen von IXCHIQ auf die Schwangerschaft, die embryofötale Entwicklung, die Geburt und die postnatale Entwicklung.

Die vertikale Übertragung von Wildtyp-CHIKV durch schwangere Personen mit Virämie bei der Geburt ist häufig und kann bei Neugeborenen zu einer potenziell tödlichen CHIKV-Erkrankung führen. Die Impfvirämie tritt in der ersten Woche nach der Verabreichung von IXCHIQ auf, wobei die Virämie bis 14 Tage nach der Impfung abklingt. Es ist unklar, ob das Impfvirus vertikal übertragen werden und fötale oder neonatale Nebenwirkungen verursachen kann.

Bei der Abwägung der Verabreichung von IXCHIQ während der Schwangerschaft sollten das individuelle Risiko einer Exposition gegenüber CHIKV-Wildtyp, das Schwangerschaftsalter und die Risiken für den Fötus oder das Neugeborene durch vertikale Übertragung von CHIKV-Wildtyp berücksichtigt werden.

Stillzeit

Es ist unklar, ob IXCHIQ in der Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entwicklungs- und Gesundheitsvorteile des Stillens sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an IXCHIQ und den möglichen schädlichen Auswirkungen von IXCHIQ auf das gestillte Kind berücksichtigt werden.

Tierversuche deuteten auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der Laktation hin (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fruchtbarkeit durchgeführt.

Tierstudien deuteten nicht auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die weibliche Fruchtbarkeit hin (siehe Abschnitt 5.3).

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

IXCHIQ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können einige der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Wirkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene ab 18 Jahren

Die allgemeine Sicherheit von IXCHIQ beruht auf einer Analyse der gebündelten Sicherheitsdaten aus drei abgeschlossenen klinischen Phase-I- und III-Studien, die in den USA an 3 610 Probanden im Alter von ≥ 18 Jahren durchgeführt wurden, die eine Dosis von IXCHIQ mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten erhielten.

Die häufigsten Reaktionen an der Impfstelle waren Druckempfindlichkeit (10,8 %) und Schmerzen (6,1 %). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (32 %), Müdigkeit (29,4 %), Myalgie (23,7 %), Arthralgie (16,6 %), Fieber (13,8 %) und Übelkeit (11,4 %).

Nach der Markteinführung wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere bei Männern im Alter von 65 Jahren und älter mit chronischen Grunderkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankung, Diabetes mellitus oder chronischer Nierenerkrankung. Zu diesen Nebenwirkungen gehörten neurologische Ereignisse wie tödliche Enzephalitis, Verschlechterung des Allgemeinzustands und Verschlimmerung chronischer Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren

Die Sicherheit bei jugendlichen Teilnehmenden im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde bei 502 Teilnehmenden in Brasilien untersucht, die eine Dosis IXCHIQ mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten erhielten. Etwa 18,7 % der Teilnehmenden wiesen bereits vorhandene Antikörper gegen das Chikungunya-Virus auf (94 Jugendliche).

Die häufigsten Reaktionen an der Impfstelle bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren waren Druckempfindlichkeit (19,9 %) und Schmerzen (19,3 %). Die häufigsten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (51,0 %), Myalgie (26,9 %), Fieber (24,1 %), Ermüdung/Fatigue (22,3 %), Übelkeit (15,9 %) und Arthralgie (12,9 %).

Seropositive Jugendliche zu Studienbeginn

Der Anteil der Teilnehmenden, bei denen systemische Nebenwirkungen auftraten, war bei seronegativen Teilnehmenden zu Studienbeginn, die mit IXCHIQ geimpft wurden, höher als bei seropositiven Teilnehmenden zu Studienbeginn, die mit IXCHIQ geimpft wurden (67,9 % bzw. 44,7 %).

Laborparameter

Erwachsene ab 18 Jahren

Die häufigsten abnormalen Laborparameter waren Neutropenie (41,8 %), Leukopenie (31,2 %), Lymphopenie (22,3 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT: 15,5 %), und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST: 11,7 %) (auf Grundlage einer Immunogenitätsuntergruppe von 372 IXCHIQ-Empfängern).

Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren

Die häufigsten abnormalen Laborparameter waren Neutropenie (40,2 %), Leukopenie (16,8 %) und Lymphopenie (11,6 %) (auf der Grundlage einer Immunogenitätsuntergruppe von 328 IXCHIQ-Geimpften).

Impfvirämie und Ausscheidung

Das Impfvirus wurde in Blut und Urin nachgewiesen und könnte auch in anderen Körperflüssigkeiten vorhanden sein. Die Impfvirämie und die Ausscheidung (gemessen durch genomische Amplifikationsmethoden) nach der Impfung mit IXCHIQ wurde in einer klinischen Studie mit Erwachsenen (VLA1553-101) untersucht. Bei 90 % der geimpften Personen wurde 3 Tage nach der Impfung eine Virämie festgestellt, wobei der Anteil der Geimpften mit nachweisbarem Virus bis 7 Tage nach der Verabreichung von IXCHIQ auf 17 % zurückging und 15 Tage nach der Impfung keine Impfvirämie mehr festgestellt wurde. Bei einem Teilnehmer wurde 7 Tage nach der Impfung das Impfvirus im Urin nachgewiesen.

Tabellarisierte Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$),

Häufig: ($\geq 1/100$, < 1/10),

Gelegentlich: ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100),

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

Sehr selten: (< 1/10\ 000),

Nicht bekannt: (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Schwere dargestellt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen

Erwachsene

Das Auftreten bestimmter Nebenwirkungskombinationen, die als Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen bezeichnet werden, wurde in den zusammengefassten Sicherheitsdaten der klinischen Phase-I- und Phase-III-Studien (N = 3 610) retrospektiv bewertet. Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen wurden breit definiert, d. h. Auftreten von Fieber (≥ 38 °C) und mindestens einem weiteren Symptom, das auch für eine Chikungunya-Erkrankung im akuten Stadium berichtet wurde, einschließlich Arthralgie oder Arthritis, Myalgie, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Hautausschlag, Lymphadenopathie und bestimmte neurologische, kardiale oder okuläre Symptome; innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, der Schwere oder der Dauer der einzelnen Symptome. Nebenwirkungskombinationen, die als Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen gelten, wurden bei 12,1 % der Teilnehmer berichtet.

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Personen ab 12 Jahren

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie ^a
	Gelegentlich	Thrombozytopenie
Endokrine Erkrankungen	Selten	Hypovolämische Hyponatriämie ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl ^b
	Gelegentlich	Parästhesie, Synkope
	Selten	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Enzephalopathie, Enzephalitis, aseptische Meningitis.
Augenerkrankungen	Häufig	Augenschmerzen ^b
	Gelegentlich	Bindehauthyperämie ^c
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Atemnot
Gastrointestinale Erkrankungen	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Hyperhidrose ^a
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie
	Häufig	Rückenschmerzen ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue, Fieber, Reaktionen an der Impfstelle (Empfindlichkeit, Schmerzen, Erythem, Verhärtung, Schwellung)
	Häufig	Schüttelfrost
	Gelegentlich	Asthenie ^a , periphere Ödeme ^a , Unwohlsein, verminderter Appetit
Untersuchungen	Sehr häufig	Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen ^d ; erhöhter Leberfunktionstest ^{a,e}

- a. nur bei Erwachsenen berichtet, nicht bei Jugendlichen
- b. Augenschmerzen und Schwindelgefühl häufig bei Jugendlichen, selten bei Erwachsenen
- c. nur bei Jugendlichen berichtet, nicht bei Erwachsenen
- d. einschließlich: Leukopenie (verminderte Leukozytenzahl), Neutropenie (verminderte Neutrophilenzahl) und Lymphopenie (verminderte Lymphozytenzahl).
- e. einschließlich: Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST).

Unter diesen waren Kombinationen von Fieber mit Kopfschmerzen, Erschöpfung, Myalgie oder Arthralgie am häufigsten, alle anderen Symptome wurden in weniger als 10 % der Chikungunya-ähnlichen Nebenwirkungen berichtet. Die berichteten Symptome waren meist leicht, 1,8 % der Teilnehmer berichteten über mindestens ein schweres Symptom, am häufigsten Fieber oder Arthralgie. Die Chikungunya-ähnlichen Nebenwirkungen traten im Median 3 Tage nach der Impfung auf. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 4 Tage. Länger anhaltende Symptome von ≥ 30 Tagen traten bei 0,4 % der Teilnehmer auf.

Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren
Das Auftreten von Chikungunya-ähnlichen Nebenwirkungen bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) wurde in einer Nachanalyse von 502 Teilnehmern der Phase-III-Studie bei Jugendlichen untersucht. Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen wurden definiert als Fieber ($\geq 37,8$ °C / 100,0 °F) und mindestens einem weiteren Symptom, das auch für eine Chikungunya-Erkrankung im akuten Stadium berichtet

wurde, einschließlich Arthralgie oder Arthritis, Myalgie, Kopfschmerzen oder bestimmte neurologische oder okuläre Symptome, Hautausschlag oder bestimmte Hautsymptome; innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, der Schwere oder der Dauer der einzelnen Symptome. Bei 23,1 % der Jugendlichen wurden Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen berichtet. Unter diesen waren Kombinationen von Fieber mit Kopfschmerzen, Myalgie, Erschöpfung oder Arthralgie am häufigsten, alle anderen Symptome wurden in weniger als 10 % der Teilnehmer berichtet. 3,6 % der Teilnehmer berichteten über mindestens ein schweres Symptom, am häufigsten Fieber oder Kopfschmerzen. Es wurden keine länger anhaltenden Chikungunya-ähnlichen Nebenwirkungen bei Jugendlichen berichtet (d. h. mindestens ein Symptom mit einer Dauer von ≥ 30 Tagen).

Seropositive Jugendliche zu Studienbeginn
Der Anteil der Teilnehmer, bei denen Chikungunya-ähnliche Nebenwirkungen auftraten, war bei seronegativen Teilnehmern zu Stu-

dienbeginn höher als bei seropositiven Teilnehmern zu Studienbeginn, die mit IXCHIQ geimpft wurden.

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 anzuzeigen:

Deutschland
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

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In den klinischen Studien wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. Im Fall einer Überdosierung wird die Überwachung der Vitalparameter und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere virale Impfstoffe, ATC-Code: Noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

IXCHIQ enthält lebendes abgeschwächtes CHIKV des Genotyps ECSA/IOL. Der genaue Schutzmechanismus gegen CHIKV-Infektionen und/oder -Erkrankungen ist noch nicht bestimmt worden. IXCHIQ bewirkt die Bildung neutralisierender Antikörper gegen CHIKV.

Immunogenität

Es liegen keine Wirksamkeitsdaten für IXCHIQ vor. Die klinische Wirksamkeit von IXCHIQ wurde aus einem CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörpertiter nach der Impfung abgeleitet.

Ein Schwellenwert von CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörpern μ PRNT50-Titer von ≥ 150 wurde als Surrogatmarker für den Schutz gewählt, der als Seroresponser bezeichnet wird. Dieser Schwellenwert wurde anhand einer Studie zum passiven Transfer bei nicht-menschlichen Primaten ermittelt, bei der Tiere mit Titern ≥ 150 vor einer Infektion mit dem Wildtyp-CHIKV geschützt waren und 14 Tage nach der kontrollierten Infektion keine Viren mehr im Blut nachweisbar waren. Außerdem wurde der Schwellenwert durch Daten aus einer prospektiven seroepidemiologischen Studie beim Menschen gestützt.

Bei VLA1553-301 handelte es sich um eine placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Immunogenität und Sicherheit bei allgemein gesunden Personen ab 18 Jahren. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Alle Studienteilnehmer wurden nach der Impfung noch 6 Monate lang beobachtet. Der Anteil der Teilnehmer mit CHIKV-spezifischen Antikörpertitern $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$, d. h. die Seroreaktionsrate 28 Tage nach der Impfung bei den CHIKV-Teilnehmern, die keine neutralisierenden CHIKV-Antikörper in der IXCHIQ-Gruppe aufwiesen, war der primäre Endpunkt.

Die humorale Immunreaktion wurde bei 362 Teilnehmern untersucht (266 in der IXCHIQ-Gruppe und 96 in der Placebo-Gruppe). Alle diese Teilnehmer wiesen bei der Erstuntersuchung (vor der Impfung) keine neutralisierenden CHIKV-Antikörper auf. Die Studienpopulation umfasste 82 Teilnehmer im Alter von 65 Jahren oder älter (59 und 23 in der IXCHIQ- und Placebo-Gruppe).

Bei VLA1553-321 handelte es sich um eine placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Immunogenität und Sicherheit bei allgemein gesunden Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren. Die Studie wurde in Brasilien durchgeführt, wo Chikungunya endemisch ist. Alle Studienteilnehmer wurden nach der Impfung noch bis zu 6 Monate lang beobachtet. Der primäre Endpunkt war ähnlich wie in der Studie VLA1553-301.

Die humorale Immunreaktion wurde bei 351 Teilnehmern untersucht (303 in der IXCHIQ-Gruppe und 48 in der Placebo-Gruppe). 293 Teilnehmer waren zu Beginn (vor der Impfung) negativ und 58 Teilnehmer waren positiv in Bezug auf neutralisierende Antikörper gegen CHIKV.

Die Antikörperpersistenz wird in der Studie VLA1553-303 (Nachuntersuchung einer Untergruppe von Teilnehmern der Studie VLA1553-301) untersucht. Die Daten sind bis zu 2 Jahre nach der Impfung verfügbar. In der Studie VLA1553-321 wird eine Untergruppe von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren bis zu einem Jahr nach der Immunisierung beobachtet.

Seroreaktionsrate

Erwachsene

In der Zulassungsstudie VLA1553-301 wiesen 98,9% der Teilnehmer, denen IXCHIQ verabreicht wurde, 28 Tage nach der Impfung CHIKV-spezifische neutralisierende Antikörpertiter von $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ auf. Dieser Prozentanteil wurde bis zu 6 Monate nach der Impfung beibehalten (96,3%). Siehe Tabelle 2. Nur 1,6% ($n = 4/251$) der mit IXCHIQ geimpften Teilnehmer wiesen an Tag 8 CHIKV-spezifische neutralisierende Antikörpertiter $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ auf. Kein Teilnehmer wies eine CHIKV-spezifische neutralisierende Antikörperreaktion $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ in der Placebo-Gruppe von VLA1553-301 auf.

Siehe Tabelle 2

Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren
In der Studie VLA1553-321 mit Jugendlichen wiesen 98,8% (248/251) der CHIKV-seronegativen Teilnehmer, denen IXCHIQ verabreicht wurde, 28 Tage nach der Impfung einen CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörpertiter von $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ auf. Dieser

Prozentanteil wurde bis zu 6 Monate nach der Impfung beibehalten (99,1% (232/234)). 5,7% ($n = 14/245$) der mit IXCHIQ geimpften CHIKV-seronegativen Teilnehmer wiesen an Tag 8 CHIKV-spezifische neutralisierende Antikörpertiter $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ auf. Die überwiegende Mehrheit der CHIKV-seropositiven Teilnehmer (50/52) wies vor der Impfung mit IXCHIQ CHIKV-spezifische neutralisierende Antikörpertiter $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ auf. Die Anteile blieben 28 Tage nach der Impfung (52/52) und 6 Monate nach der Impfung (45/46) im gleichen Bereich.

Siehe Tabelle 3

Antikörperpersistenz

Die Persistenz der Immunreaktion wurde 12 und 24 Monate nach der Impfung in (der Studie) VLA1553-303 untersucht. Alle Teilnehmer wiesen bei der Erstuntersuchung (vor der Impfung) keine CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörper auf. Der Anteil der Teilnehmer mit einer CHIKV-spezifischen neutralisierenden Antikörperreaktion $\geq 150 \mu\text{PRNT}_{50}$ betrug 99,5% (183/184) bzw. 97,1% (268/276) 1 und 2 Jahre nach der Impfung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für den IXCHIQ-Impfstoff eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Rahmen der aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von Krankheiten, die durch das Chikungunya-Virus (CHIKV) verursacht werden, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht relevant für Impfstoffe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den durchgeführten konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur Reproduktionstoxizität an weiblichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von IXCHIQ vor und nach der Paarung keine Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter, die Geburt, die Entwicklung des Fötus oder der Jungtiere hatte. Es ergaben sich Hinweise auf eine plazentare und milchspezifische Übertragung von IXCHIQ-spezifischen Antikörpern (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

- Saccharose
- D-Sorbitol
- L-Methionin
- Trinatriumcitrat-Dihydrat
- Magnesiumchlorid
- Di-Kaliumhydrogenphosphat
- Kalium-Dihydrogen-Phosphat
- Rekombinantes Humanalbumin (rHA), produziert in Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*)

Lösungsmittel

- Steriles Wasser für Injektionszwecke

Tabelle 2. Seroreaktionsraten im Zeitverlauf, gemessen mittels μPRNT_{50} -Assay, in der Studie VLA1553-301 (PP-Population)

Studie	VLA1553-301	
	Placebo	IXCHIQ
Behandlung	N = 96	N = 266
	(n [95% CI])	(n (%) [95% CI])
Baseline, Tag 1	0 (0)	0 (0)
28 Tage nach der Impfung	0 [0,0, 3,8]	263 (98,9) [96,7, 99,8]
6 Monate nach der Impfung	0 [0,0, 4,0]	233 (96,3) [93,1, 98,3]

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; μPRNT_{50} = 50% Mikro-Plaquereduktion-Neutralisationstest; PP = pro Protokoll (Population)

Tabelle 3. Seroreaktionsraten im Zeitverlauf, gemessen mittels μPRNT_{50} -Assay, in der Studie VLA1553-321 (PP-Population)

Studie	VLA1553-321			
	Placebo		IXCHIQ	
Behandlung	Seronegativ N = 42	Seropositiv N = 6	Seronegativ N = 251	Seropositiv N = 52
	(n (%) [95% CI])	(n (%) [95% CI])	(n (%) [95% CI])	(n (%) [95% CI])
Baseline, Tag 1	0 (0)	6 (100)	0 (0)	50 (96,2)
28 Tage nach der Impfung	1 (2,4%) [0,1, 12,6]	6 (100) [54,1, 100,0]	248 (98,8) [96,5, 99,8]	52 (100) [93,2, 100,0]
6 Monate nach der Impfung	0 (0%) [0,0, 9,0]	6 (100) [54,1, 100,0]	232 (99,1) [96,9, 99,9]	45 (97,8) [88,5, 99,9]

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall; μPRNT_{50} = 50% Mikro-Plaquereduktion-Neutralisationstest; PP = pro Protokoll (Population)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.
Nicht einfrieren.

Nach der Rekonstitution

Die Stabilität des rekonstituierten Impfstoffs bei der Anwendung wurde für 2 Stunden nachgewiesen, wenn er entweder gekühlt (2 °C–8 °C) oder bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) gelagert wird. Nach dieser Zeit muss der rekonstituierte Impfstoff entsorgt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht muss der Impfstoff nach dem ersten Öffnen umgehend verwendet werden. Wird er nicht umgehend verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung während des Gebrauchs verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.
In der ursprünglichen Verpackung aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen.

Laut Stabilitätsdaten sind die Bestandteile des Impfstoffs in ungeöffneten Durchstechflaschen 24 Stunden lang stabil, wenn sie bei Temperaturen zwischen 23 °C und 27 °C gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums sollte IXCHIQ sofort verwendet oder entsorgt werden. Diese Angaben dienen lediglich als Orientierungshilfe für medizinische Fachkräfte im Falle vorübergehender Temperaturschwankungen und stellen keine empfohlenen Lager- oder Versandbedingungen dar.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

IXCHIQ wird in einer Packung geliefert, die Folgendes enthält:

- Eine Einzeldosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas), die lyophilisiertes Impfstoffpulver enthält, mit einem Gummistopfen (Brombutyl) und einer Aluminiumkappe mit Polypropylenverschluss.
- Ein Lösungsmittel bestehend aus 0,5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke in einer vorgefüllten Einwegspritze mit Gummistopfen (Flurotec®) und einer Verschlusskappe (Bromobutyl) (ohne Nadeln verpackt).
- Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 vorgefüllte Einwegspritze mit Lösungsmittel ohne Nadeln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung für die Verabreichung

Der Impfstoff darf vor der Verabreichung nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Der rekonstituierte Impfstoff ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche flüssige Lösung. Der Impfstoff soll vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden, sofern die Lösung und der Behälter dies zulassen. Sollte eine dieser Bedingungen vorliegen, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden.

Für die Rekonstitution des Impfstoffs soll eine (22–25G)-Nadel mit einer geeigneten Länge von vorzugsweise mindestens 40 mm (1 1/2 Zoll) verwendet werden.

Die Spritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Siehe Abbildungen 1–4

Verabreichen Sie IXCHIQ nach der Rekonstitution innerhalb von 2 Stunden intramus-

kulär. Wenn Sie den rekonstituierten Impfstoff nicht innerhalb von 2 Stunden verwenden, entsorgen Sie ihn (siehe Abschnitt 6.3).

Beseitigung

Dieses Produkt enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVOs).

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Mögliche Verschüttungen sollen sofort beseitigt und gemäß den geltenden Richtlinien desinfiziert werden. Entsorgen Sie die benutzte Spritze und Nadel in einem Behälter für scharfe Gegenstände, z. B. einem verschließbaren, stichfesten Behälter.

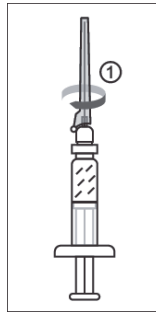


Abbildung 1

1) Nach dem Entfernen der Spritzenkappe setzen Sie eine Nadel auf den Luer-Verschluss der Spritze.

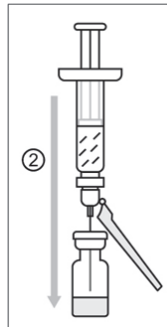


Abbildung 2

2) Reinigen Sie den Stopfen der Durchstechflasche. Füllen Sie langsam den gesamten Inhalt der Fertigspritze (Lösungsmittel) in die Durchstechflasche (Pulver).

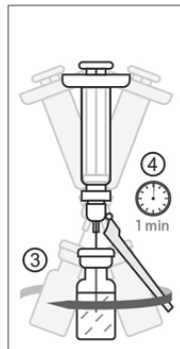


Abbildung 3

3) Schwenken Sie die Durchstechflasche sanft, um das Pulver aufzulösen. Schütteln oder drehen Sie die Durchstechflasche nicht um.
4) Warten Sie nach dem Schwenken mindestens eine Minute, damit sich der Impfstoff vollständig rekonstituiert.

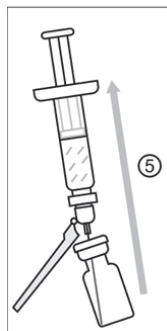


Abbildung 4

5) Kippen Sie nach der Rekonstitution die Durchstechflasche leicht und ziehen Sie den gesamten Inhalt (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs in dieselbe Spritze. Drehen Sie die Durchstechflasche nicht um, um eine vollständige Entnahme des rekonstituierten Volumens zu gewährleisten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
1030 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1828/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

09/2025

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

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

