

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAMARIL

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Gelbfieber-Lebendimpfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) des rekonstituierten Impfstoffs enthält:

Gelbfieber-Virus¹, Stamm 17D-204 (lebend, attenuiert)..... mind. 1.000 I. E.

¹ gezüchtet in Hühnerembryonen, frei von spezifizierten Krankheitserregern

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Produkt enthält ca. 8 mg Sorbitol (E 420) pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Vor der Rekonstitution ist das Pulver homogen, beige bis orange-beige und das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

STAMARIL ist indiziert zur aktiven Immunisierung gegen Gelbfieber bei Personen, die

- in Gebiete reisen, diese passieren oder dort leben, in denen ein aktuelles oder regelmäßig wiederkehrendes Risiko einer Gelbfieber-Übertragung besteht,
- in Länder reisen, die bei Einreise in das Land ein Internationales Impfbuch verlangen (möglicherweise abhängig davon, welche Länder vorher bereist wurden),
- mit möglicherweise infektiösem Material arbeiten (z. B. Laborpersonal).

Informationen zum Mindestalter für die Impfung von Kindern unter besonderen Umständen sowie Hinweise zur Impfung bestimmter Patientengruppen finden sich in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.4.

Aktuelle Anforderungen und Empfehlungen zur Gelbfieber-Impfung finden sich auf der Website der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder in den von den nationalen Gesundheitsbehörden bereitgestellten Informationsquellen.

Zur Einhaltung geltender Impfvorschriften und zur offiziellen Anerkennung müssen Gelbfieber-Impfstoffe in einer von der WHO anerkannten Gelbfieber-Impfstelle von qualifizierten und speziell ausgebildeten Angehörigen von Gesundheitsberufen verabreicht werden; die Impfung muss in einen Internationalen Impfausweis eingetragen werden. Der Gültigkeitszeitraum des Impfbuchs beginnt – entsprechend den Empfehlungen der Internationalen Gesundheitsvorschriften (IGV) – 10 Tage nach der Erstimpfung und sofort nach einer Wiederimpfung (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**• Erstimpfung**

Der Impfstoff sollte mindestens 10 Tage vor Einreise in ein Endemiegebiet verabreicht werden, da vor Ablauf dieser Zeit möglicherweise kein ausreichender Impfschutz aufgebaut wird.

Erwachsene: eine Einzeldosis von 0,5 ml des rekonstituierten Impfstoffs.

Ältere Erwachsene

Ältere Erwachsene erhalten die gleiche Dosis wie jüngere Erwachsene. Da bei Personen ab 60 Jahren ein potenziell höheres Risiko für schwere und möglicherweise letale Gelbfieber-Impfstoff-assoziierte Erkrankungen besteht, sollten diese Personen nur geimpft werden, wenn ein signifikantes und unvermeidbares Risiko einer Gelbfieber-Infektion vorliegt, wie beispielsweise Reisen in Gebiete, in denen ein aktuelles oder regelmäßig wiederkehrendes Risiko einer Gelbfieber-Übertragung besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

– *Kinder ab einem Alter von 9 Monaten:* eine Einzeldosis zu 0,5 ml des rekonstituierten Impfstoffs.

– *Kinder im Alter von 6 bis 9 Monaten:* Bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Monaten wird die Impfung gegen Gelbfieber nicht empfohlen und darf nur unter besonderen Umständen und in Übereinstimmung mit den jeweils gültigen offiziellen Impfeempfehlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). In diesen Fällen wird die gleiche Dosis wie bei Kindern ab einem Alter von 9 Monaten verabreicht.

– *Kinder unter 6 Monaten:* STAMARIL ist bei Kindern im Alter unter 6 Monaten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

• Wiederimpfung

Nach der Verabreichung einer Einzeldosis von 0,5 ml STAMARIL kann von einem Impfschutz von mindestens 10 Jahren ausgegangen werden, möglicherweise auch lebenslang.

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO und den Internationalen Gesundheitsvorschriften verlängert sich die Gültigkeit eines Impfbuchs gegen Gelbfieber auf die Lebenszeit der geimpften Person. Jedoch kann die Wiederimpfung mit einer Dosis von 0,5 ml bei Personen mit einer ungenügenden Immunantwort auf die Erstimpfung erforderlich sein, wenn weiterhin die Gefahr einer Gelbfieber-Virus-Infektion besteht. Eine Wiederimpfung kann zudem – abhängig von den offiziellen Impfeempfehlungen einzelner Länder – notwendig sein.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte vorzugsweise subkutan verabreicht werden.

Der Impfstoff kann intramuskulär verabreicht werden, wenn dies in Übereinstimmung mit den geltenden offiziellen Impfeempfehlungen steht.

Bei intramuskulärer Gabe sollte der Impfstoff bei Kindern im Alter unter 12 Monaten vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht wer-

den, bei Kindern im Alter von 12 bis einschließlich 35 Monaten in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels (oder bei ausreichender Muskelmasse in den M. deltoideus) oder in den M. deltoideus bei Kindern ab einem Alter von 36 Monaten und Erwachsenen.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
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 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Eier oder Hühnerproteine.
- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) nach einer früheren Gabe eines Gelbfieber-Impfstoffs.
- Alter unter 6 Monaten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Immunsuppression, kongenital oder erworben. Dazu gehören Personen, die immunsuppressive Therapien erhalten, wie z. B. die Behandlung mit hochdosierten systemischen Kortikosteroiden (z. B. tägliche Dosis von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder einem Äquivalent über 2 Wochen oder länger oder tägliche Dosis von 40 mg oder mehr Prednison für mehr als eine Woche), anderen Arzneimitteln einschließlich Biologika mit bekannten immunsuppressiven Eigenschaften, nach Bestrahlung, nach Behandlung mit Zytostatika oder mit jeder anderen Erkrankung, die zu einem immungeschwächten Status führen kann.
- Dysfunktion des Thymus in der Anamnese (einschließlich Myasthenia gravis, Thymom).
- Thymektomie (aus irgendeinem Grund).
- Symptomatische HIV-Infektion.
- Asymptomatische HIV-Infektion bei nachgewiesener verminderter Immunfunktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Mäßige oder schwere fieberhafte Erkrankungen oder akute Erkrankungen.

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

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

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall einer Anaphylaxie oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen nach Gabe des Impfstoffs geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Nach oder sogar vor einer Impfung kann es infolge einer psychogenen Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel zu Synkopen (Ohnmachtsanfällen) kommen. Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen ergriffen

werden, um durch Ohnmachtsanfälle bedingte Verletzungen zu verhindern und Synkopen behandeln zu können.

NICHT INTRAVASAL VERABREICHEN.

Da die intramuskuläre Injektion zu Hämatomen an der Injektionsstelle führen kann, sollte STAMARIL Personen, die an einer Gerinnungsstörung wie z.B. Hämophilie oder Thrombozytopenie leiden, oder Personen, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nicht intramuskulär verabreicht werden. Bei diesen Personen sollte der Impfstoff stattdessen subkutan verabreicht werden.

STAMARIL sollte nur an Personen verabreicht werden, die aktuell oder in naher Zukunft dem Risiko einer Gelbfieber-Virus-Infektion ausgesetzt sind oder die eine Gelbfieber-Impfung benötigen, um internationale Gesundheitsvorschriften zu erfüllen. Bevor die Gabe von Gelbfieber-Impfstoff in Erwägung gezogen wird, sollte sorgfältig abgeklärt werden, welche Personen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen nach Gabe des Impfstoffs haben könnten (siehe Abschnitt 4.3 sowie weiter unten).

Gelbfieber-Impfstoff-assoziierte neurotrophe Erkrankung (YEL-AND¹)

Sehr selten wurde nach Gabe des Impfstoffs über Fälle von YEL-AND mit Folgeschäden oder in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bisher wurden die meisten Fälle von YEL-AND innerhalb von 30 Tagen nach Erstimpfung beobachtet. Das Risiko scheint bei Personen über 60 Jahre und im Alter unter 9 Monaten (einschließlich Säuglingen, die während des Stillens dem Impfstoff ausgesetzt werden) höher zu sein, es wurden jedoch auch Fälle in anderen Altersgruppen berichtet. Eine angeborene oder erworbene Immunschwäche wurde ebenfalls als prädisponierender Gesundheitszustand erkannt (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden jedoch auch Fälle von YEL-AND bei Personen gemeldet, bei denen keine Risikofaktoren identifiziert wurden.

Geimpfte Personen sollten angewiesen werden, medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn bei ihnen nach der Impfung Symptome auftreten, die auf YEL-AND hinweisen, wie z.B. hohes Fieber mit Kopfschmerz oder Verwirrung, Persönlichkeitsveränderung oder wenn sie extreme Müdigkeit, einen steifen Nacken, Anfälle, Bewegungs- oder Gefühlsverlust eines Teils oder des ganzen Körpers verspüren. Und sie sollten auch daran erinnert werden, Angehörige von Gesundheitsberufen darüber zu informieren, dass sie eine Gelbfieber-Impfung erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8).

Gelbfieber-Impfstoff-assoziierte viszerotrophe Erkrankung (YEL-AVD²)

Sehr selten wurde nach Gabe des Impfstoffs über Fälle von YEL-AVD mit einem ähnlich fulminanten Verlauf wie nach Wildvirus-Infektion berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Letalitätsrate betrug etwa 60%. Bisher wurden die meisten Fälle von YEL-AVD innerhalb von 10 Tagen nach Erstimpfung beobachtet. Das Risiko scheint bei Personen über 60 Jahre höher zu sein, es wurden jedoch auch Fälle in anderen Altersgruppen berichtet. Thymektomie oder eine anamnestisch bekannte Dysfunktion des Thymus wurden ebenfalls als prädisponierender Gesundheitszustand erkannt (siehe Abschnitt 4.3). Es wurden jedoch auch Fälle von YEL-AVD bei Personen gemeldet, bei denen keine Risikofaktoren identifiziert wurden.

Geimpfte Personen sollten angewiesen werden, medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn bei ihnen nach der Impfung Symptome auftreten, die auf eine YEL-AVD hindeuten, wie z.B. Fieber, Myalgie, Müdigkeit, Kopfschmerz oder Blutdruckabfall, da sich diese potenziell schnell zu einer Leberfunktionsstörung mit Ikterus, Muskelzytolyse, Thrombozytopenie und zu einer akuten respiratorischen und renalen Insuffizienz entwickeln können. Und sie sollten auch daran erinnert werden, Angehörige von Gesundheitsberufen darüber zu informieren, dass sie eine Gelbfieber-Impfung erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8).

Immunsupprimierte Personen

STAMARIL darf nicht an immunsupprimierte Personen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn die Immunsuppression nur vorübergehend ist, sollte die Impfung verschoben werden, bis sich die Immunfunktion wieder erholt hat. Bei Patienten, die systemische Kortikosteroide über einen Zeitraum von 14 Tagen oder länger erhalten haben, ist es ratsam, die Impfung bis mindestens einen Monat nach Behandlungsende zu verschieben.

HIV-Infektion

STAMARIL darf nicht an Personen mit symptomatischer HIV-Infektion oder an Personen mit asymptomatischer HIV-Infektion, deren Immunfunktion nachweislich vermindert ist, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Derzeit liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, um die immunologischen Parameter festzulegen, die eine Unterscheidung erlauben würden zwischen den Personen, die ohne Gefährdung geimpft werden können und eine schützende Immunantwort ausbilden, und den Personen, die durch die Impfung gefährdet sind und keine Immunantwort ausbilden. Deshalb sollten, wenn eine Person mit asymptomatischer HIV-Infektion unbedingt in ein Endemiegebiet reisen muss, offizielle Leitlinien zur Nutzen-Risiko-Abwägung der Impfung herangezogen werden.

Kinder HIV-positiver Mütter

Diese Kinder können geimpft werden, wenn sie mindestens 6 Monate alt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3 sowie weiter unten) und nachweislich nicht mit HIV infiziert sind. HIV-infizierte Kinder, die mindestens 6 Monate alt sind und potenziell einen Schutz vor Gelbfieber benötigen, sollten zur Abklärung der Impffähigkeit an ein spezialisiertes pädiatrisches Team überwiesen werden.

Alter

- **Kinder und Jugendliche:** Kinder im Alter unter 9 Monaten

Kinder im Alter von 6 bis 9 Monaten sollten nur unter besonderen Umständen (z.B. während eines größeren Gelbfieberausbruchs) und entsprechend den gültigen offiziellen Empfehlungen geimpft werden. STAMARIL ist bei Kindern im Alter unter 6 Monaten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- **Ältere Erwachsene:** Personen ab 60 Jahren

Bei Personen ab 60 Jahren könnte im Vergleich zu anderen Altersgruppen ein erhöhtes Risiko für schwere und potenziell letale Nebenwirkungen (einschließlich systemischer und neurologischer Reaktionen, die länger als 48 Stunden andauern, YEL-AVD und YEL-AND) bestehen. Daher sollte der Impfstoff nur Personen verabreicht werden, die in Gebiete reisen, in denen zum Zeitpunkt der Reise ein anhaltendes Risiko der Übertragung von Gelbfieber besteht. Länder, in denen von der WHO eine Impfung nicht allgemein empfohlen oder nicht empfohlen wird, sollten als Länder betrachtet werden, die kein signifikantes und unvermeidbares Risiko darstellen (siehe aktualisierte WHO-Liste der Länder mit Risiko einer Gelbfieber-Übertragung) (siehe oben und Abschnitt 4.8).

Schwangere und stillende Frauen

STAMARIL sollte an schwangere und stillende Frauen nur bei eindeutiger Indikation und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.6).

Übertragung

Es gibt sehr wenige Berichte, die darauf schließen lassen, dass die Übertragung des Gelbfieber-Impfvirus von stillenden Müttern, die nach der Geburt Gelbfieber-Impfstoff erhielten, auf die Säuglinge erfolgen kann. Nach der Übertragung können die Säuglinge YEL-AND entwickeln, wovon sie sich vollständig erholen (siehe Abschnitt 4.6).

Wie bei allen Impfstoffen schützt die Impfung mit STAMARIL möglicherweise nicht 100% der Geimpften.

Latex

Die Verschlusskappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latex-Derivat, das bei Latex-empfindlichen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

STAMARIL enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) und weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro 0,5-ml-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“ und „kaliumfrei“. STAMARIL enthält ca. 8 mg Sorbitol (E 420) pro 0,5-ml-Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

STAMARIL darf nicht mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Soll STAMARIL zeitgleich mit einem oder mehreren injizierbaren Impfstoffen verab-

¹YEL-AND = Yellow Fever Vaccine-Associated Neurotropic Disease

²YEL-AVD = Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease

reicht werden, so sollte jeder Impfstoff an einer separaten Injektionsstelle injiziert werden (vorzugsweise an einer anderen Extremität).

STAMARIL kann zeitgleich mit Masern-Impfstoff verabreicht werden, wenn dies den offiziellen Empfehlungen entspricht.

STAMARIL kann zeitgleich mit Impfstoffen, die Typhus-Vi-Kapselpolysaccharide und/oder inaktiviertes Hepatitis-A-Virus enthalten, verabreicht werden.

STAMARIL darf nicht an Personen verabreicht werden, die immunsuppressive Therapien erhalten, wie hochdosierte systemische Kortikosteroide (z.B. tägliche Dosis von 20 mg oder 2 mg/kg Körpergewicht Prednison oder Äquivalent über 2 Wochen oder länger oder tägliche Dosis von 40 mg oder mehr Prednison für mehr als eine Woche), andere Arzneimittel einschließlich Biologika mit bekannten immunsuppressiven Eigenschaften, Strahlentherapie, zytotoxische Arzneimittel oder mit jeder anderen Erkrankung, die zu einem immungeschwächten Status führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Unklarheit über den Grad der Immunsuppression besteht, sollte die Impfung aufgeschoben werden und der Rat eines Experten eingeholt werden.

STAMARIL kann zu falsch positiven Ergebnissen von Labor- und/oder diagnostischen Tests auf andere durch Flaviviren verursachte Erkrankungen wie Dengue oder Japanische Enzephalitis führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine tierexperimentellen Entwicklungs- und Reproduktionsstudien mit STAMARIL durchgeführt, und das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf negative Auswirkungen von STAMARIL auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. Dennoch sollte STAMARIL, da es sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff handelt, nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, außer bei eindeutiger Indikation und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung. Eine Schwangerschaft sollte nach der Impfung für einen Monat vermieden werden.

Stillzeit

Da ein mögliches Übertragungsrisiko des Impfvirus-Stammes von stillenden Müttern auf die Säuglinge besteht, darf STAMARIL nicht an stillende Mütter verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig indiziert, wie z.B. während eines Ausbruchs und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken, auch jene für das gestillte Kind, überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine Impfung erforderlich ist, wird empfohlen, das Stillen für mindestens 2 Wochen nach der Impfung zu unterbrechen.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Fertilitätsstudien mit STAMARIL durchgeführt,

und es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtung wurde über Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie z.B. schweren Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen, neurotroper oder viszerotroper Erkrankung (YEL-AND, YEL-AVD) berichtet (siehe Unterabschnitte b. „Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen“ und c. „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

In allen klinischen Studien erhielten 4.896 Personen aller Altersgruppen STAMARIL.

In der repräsentativsten Studie in der Allgemeinpopulation waren die am häufigsten berichteten Reaktionen (zwischen 12 % und 18 % der Personen) Kopfschmerz, Asthenie, Schmerz an der Injektionsstelle und Myalgie.

In der repräsentativsten Studie bei Kleinkindern waren die am häufigsten berichteten Reaktionen (zwischen 32 % und 35 % der Kleinkinder) Reizbarkeit, Weinen und Appetitverlust.

Die Nebenwirkungen traten in der Regel innerhalb der ersten drei Tage nach der Impfung auf, mit Ausnahme von Fieber, das zwischen Tag 4 und Tag 14 auftrat.

Diese Reaktionen hielten normalerweise nicht länger als 3 Tage an.

Sowohl die lokalen als auch die systemischen Reaktionen waren in der Regel leicht ausgeprägt. Allerdings wurde bei 0,8 % der Personen in der Allgemeinpopulation und bei 0,3 % der Kleinkinder über mindestens eine schwere Reaktion an der Injektionsstelle berichtet bzw. über mindestens eine schwere systemische Reaktion bei 1,4 % der Personen in der Allgemeinpopulation und bei 4,9 % der Kleinkinder.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle auf Seite 4 sind die Häufigkeiten von Nebenwirkungen zusammengefasst, die im Rahmen klinischer Studien und der weltweiten Post-Marketing-Beobachtung nach einer Impfung mit STAMARIL beobachtet wurden. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
 Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
 Sehr selten ($< 1/10.000$)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere dargestellt.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über Fälle neurotroper Erkrankung (bekannt als YEL-AND), einige mit letalem Ausgang, wurde in einem Zeitraum von 30 Tagen nach Impfung mit STAMARIL und anderen Gelbfieber-Impfstoffen berichtet. YEL-AND kann sich entweder als Enzephalitis (mit oder ohne Demyelinisierung) oder als neurologische Erkrankung mit Beteiligung des peripheren Nervensystems (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) manifestieren. Eine Enzephalitis beginnt gewöhnlicherweise mit hohem Fieber mit Kopfschmerz und kann zu den folgenden Symptomen/Syndromen progredieren: Enzephalopathie (z.B. Verwirrung, Lethargie, Persönlichkeitsveränderung, die länger als 24 Stunden andauert), fokale neurologische Defizite, Funktionsstörung des Kleinhirns oder Krampfanfälle. YEL-AND mit Beteiligung des peripheren Nervensystems manifestiert sich gewöhnlich als bilaterale Schwäche der Gliedmaßen oder periphere Hirnnervenparese mit verminderten oder nicht nachweisbaren Sehnenreflexen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über eine neurologische Erkrankung berichtet, die die Kriterien für YEL-AND nicht erfüllt. Manifestationen können Fälle von aseptischer Meningitis oder Krampfanfälle ohne assoziierte fokale neurologische Symptome sein. Diese Fälle sind in der Regel von leichter oder mittlerer Schwere und klingen spontan ab.

Über Fälle viszerotroper Erkrankung (bekannt als YEL-AVD und früher als „multiples Organversagen mit Fieber“ beschrieben) wurde nach Impfung mit STAMARIL und anderen Gelbfieber-Impfstoffen berichtet, einige mit letalem Ausgang. In der Mehrzahl der erfassten Fälle kam es innerhalb von 10 Tagen nach der Impfung zu Anzeichen und Symptomen.

Die ersten Anzeichen und Symptome sind unspezifisch, können Fieber, Myalgie, Müdigkeit, Kopfschmerz und Blutdruckabfall umfassen und sich potenziell schnell zu einer Leberfunktionsstörung mit Ikterus, Muskelzytolyse, Thrombozytopenie und zu einer akuten respiratorischen und renalen Insuffizienz entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche

Die Verträglichkeit von STAMARIL bei Kindern und Jugendlichen wurde im Rahmen einer klinischen Studie mit 393 Kleinkindern im Alter von 12 bis 13 Monaten untersucht, die zeitgleich STAMARIL und Placebo erhielten.

Das Verträglichkeitsprofil wurde während der ersten 4 Wochen nach der Impfung erfasst.

Die folgenden am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen – spezifisch für Kinder und Jugendliche – wurden als „sehr häufig“ berichtet: Reizbarkeit (34,7 %), Appetitverlust (33,7 %), Weinen (32,1 %) und Benommenheit (22 %).

Über die anderen bei Kleinkindern beobachteten Nebenwirkungen wurde auch in Studien in der Allgemeinpopulation berichtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Rhinitis
	Sehr selten	YEL-AVD [†]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktoide Reaktion einschließlich Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetitverlust*
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Benommenheit*, Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindel
	Sehr selten	YEL-AND [†] , Krampfanfall, Meningitis aseptisch
	Nicht bekannt	Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen [†]
	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Bauchschmerz
	Selten	Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag
	Gelegentlich	Pruritus
	Nicht bekannt	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reizbarkeit*, Weinen*, Fieber [†] , Asthenie, Schmerz/Empfindlichkeit an der Injektionsstelle
	Häufig	Erythem/Rötung an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle; Ödem/Schwellung an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Papeln an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Influenzaartige Beschwerden

*Spezifisch für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt d. „Kinder und Jugendliche“).

[†]Bezüglich der klinischen Merkmale siehe Abschnitt c. „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

[†]Sehr häufig bei Kleinkindern (siehe Abschnitt d. „Kinder und Jugendliche“), häufig in der Allgemeinpopulation.

- Schmerz an der Injektionsstelle (17,6%), Fieber (16,5%) und Erbrechen (17,1%) wurden bei Kleinkindern als „sehr häufig“ berichtet. Über Fieber und Erbrechen wurde bei Kleinkindern häufiger berichtet als in der Allgemeinpopulation (siehe Tabelle im Unterabschnitt b. „Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen“).
- Erythem an der Injektionsstelle (9,8%) und Schwellung an der Injektionsstelle (4,4%) wurden bei Kleinkindern ebenso wie in der Allgemeinpopulation als „häufig“ berichtet, allerdings mit einer im Vergleich zur Allgemeinpopulation signifikant höheren Häufigkeit.

e. Weitere spezielle Personenkreise

Angeborene oder erworbene Immunschwäche wurde als möglicher Risikofaktor für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, einschließlich YEL-AND, erkannt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ein Lebensalter über 60 Jahre (siehe Abschnitt 4.4) wurde als möglicher Risikofaktor für YEL-AVD und YEL-AND erkannt.

Ein Alter unter 9 Monaten (einschließlich Säuglingen, die während des Stillens dem Impfstoff ausgesetzt werden) (siehe Abschnitt 4.4) wurde als möglicher Risikofaktor für YEL-AND erkannt.

Eine Thymus-Dysfunktion oder Thymektomie in der Anamnese (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) wurden als prädisponierender Gesundheitszustand für YEL-AVD erkannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51–59 63225 Langen Tel.: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde über Fälle der Verabreichung von mehr als der empfohlenen Dosis STAMARIL (Überdosierung) berichtet. Wenn Nebenwirkungen berichtet wurden, stimmten diese Daten mit dem im Abschnitt 4.8 beschrie-

benen bekannten Verträglichkeitsprofil von STAMARIL überein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gelbfieber-Lebendimpfstoff, ATC-Code: J07BL01.

STAMARIL ist ein Impfstoff, der lebende, attenuierte Gelbfieber-Viren enthält. Wie bei anderen viralen, attenuierten Lebendimpfstoffen auch entwickeln gesunde geimpfte Personen eine subklinische Infektion, in deren Verlauf sich spezifische B- und T-Zellen sowie spezifische zirkulierende Antikörper bilden. Bei einem Titer der neutralisierenden Antikörper von 1:10 wird von einem Impfschutz ausgegangen.

Der Impfschutz beginnt etwa 10 Tage nach der Impfung und hält mindestens 10 Jahre, möglicherweise lebenslang, an.

In klinischen Studien bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass 28 Tage nach einer Impfung mit STAMARIL Serokonversionsraten von 93% und 100% erreicht wurden.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie an 337 Kleinkindern im Alter von 12 bis 13 Monaten lagen die Gelbfieber-Seropositivitätsraten 28 Tage nach Injektion von STAMARIL bei 99,7% (98,5; 100,0) und die geometrischen Mittel der Titer betragen 423 (375; 478). In einer anderen klinischen Studie an 30 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren wurde eine Serokonversionsrate von 90 bis 100% beobachtet. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer klinischer Studien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Studien zur Pharmakokinetik wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Laktose
Sorbitol E 420
L-Histidinhydrochlorid
L-Alanin
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Kalziumchlorid
Magnesiumsulfat

Lösungsmittel:

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution muss das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Das Fläschchen mit Pulver und die Spritze mit Lösungsmittel in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit Stopfen (Chlorobutyl) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl), feststehender Kanüle und Kanülenschutzkappe (natürliches Gummi oder Polyisopren) – Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis.

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit Stopfen (Chlorobutyl) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien) – Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis. Die Verschlusskappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latex-Derivat.

Pulver in einem Fläschchen (Glasart I) mit Stopfen (Chlorobutyl) und Flip-off-Verschluss (Aluminium) + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Fertigspritze (Glasart I) mit Kolbenstopfen (Halobutyl) und Verschlusskappe (Styrol-Butadien) mit 1 oder 2 beige packten Kanülen im Blister – Packungsgrößen: 1 × 1 und 10 × 1 Dosis. Die Verschlusskappen der Fertigspritzen enthalten ein Naturkautschuk-Latex-Derivat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für Fertigspritzen ohne feststehende Kanüle: Nach Entfernen der Verschlusskappe wird eine Kanüle mit einer Viertelumdrehung (90°) fest auf die Fertigspritze aufgesetzt.

Um den Impfstoff zu rekonstituieren, wird das in der Fertigspritze mitgelieferte Lösungsmittel in das Fläschchen mit dem Pulver gefüllt. Die Spritze ist vor dem Einspritzen des Lösungsmittels zu entlüften. Das Fläschchen wird geschüttelt und nach vollständiger Auflösung wird die erhaltene Suspension wieder in dieselbe Spritze aufgezogen.

Vor der Verabreichung sollte der rekonstituierte Impfstoff gründlich geschüttelt werden.

Der Impfstoff ist unmittelbar nach der Rekonstitution zu verabreichen.

Nach Rekonstitution ist die Suspension beige bis rosa-beige und mehr oder weniger opaleszent.

Ein Kontakt mit Desinfektionsmitteln muss vermieden werden, da diese das Virus inaktivieren könnten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

178a/94

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

08. Februar 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020_2

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. HINWEISE

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Namen, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010

Telefax: 0800 54 54 011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt