



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Epidemiology, Biostatistics and
Prevention Institute**

Final Report

Tick-borne Encephalitis (TBE) Systematic Review and Reporting Data Analysis

Submitted by:

Phung Lang, MPH, PhD

Kyra Zens, MPH, PhD

University of Zurich

Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute

Hirschengraben 84, CH-8001 Zurich

13. December 2019

Summary of Key Points

Nature of the Infectious Agent	<ul style="list-style-type: none"> -Tick-borne Encephalitis is caused by the flavivirus Tick-borne Encephalitis Virus (TBEV) -The European subtype is present in Switzerland
Vector and Prevalence	<ul style="list-style-type: none"> -TBEV is transmitted by Ixodes ricinus ticks -Prevalence is focal and ranges widely, generally less than 1% of questing ticks in Switzerland but has been found to be as high as 14.3% -Alimentary transmission has been reported but not systematically documented in Switzerland
Epidemiologic Trends	<ul style="list-style-type: none"> -Incidence in Switzerland has increased over the last decades (4.4/100,000 in 2018) -In 2018 an incidence of 5.0/100,000 or more (the WHO definition of “highly endemic”) was observed in 10 cantons -Disease has spread from the northeast progressively west and southward -Disease is more common in men than in women -Incidence increases with age, in Switzerland adults from 60-74 are most affected
Risk Factors	<ul style="list-style-type: none"> -The majority of people are exposed via leisure activities -Sentinella regions 5, 4 and 2 are associated with an increased risk of disease -Increased age/comorbidities/immunosuppression increase disease risk
Affected Populations	<ul style="list-style-type: none"> -Among adults, disease is more severe with increased age/immunosuppression -Incidence tends to be lower in children although severity diagnoses in children 0-6 in Switzerland are not substantially different from those of the population as a whole -Average frequency of deaths in children 0-6 (Switzerland, 2000-2019) is similar to that of adults -Cases of meningoencephalitis in children 0-6 rose sharply from 2010 to 2018
Clinical Disease	<ul style="list-style-type: none"> -TBEV is neurotropic/neurovirulent and can cause severe Central Nervous System disease -30% of TBEV exposures are thought to result in clinical disease (30/100 exposures); 3-0% of clinical cases are abortive with a single, flu-like phase of illness (9/100); -70% of clinical cases progress to CNS disease (21/100) which includes meningitis 8.4/100), encephalitis (11.6/100), myelitis (1/100) or any combination of these
Fatalities	<ul style="list-style-type: none"> -Approximately 1% (0.2/100 exposures) of CNS disease cases in Switzerland are fatal -We estimate 354 life years have been lost due to TBE infection (3.54 YLL/year) since 2009
Disease Severity and Sequelae	<ul style="list-style-type: none"> -Permanent CNS sequelae occur in 30-50% of CNS disease cases and range from mild (20-30%), to moderate (50-60%), to severe (10%) -Persisting neurological sequelae occur in 30-50% of severe TBE cases -Persistent headaches and cognitive disorders are common -more severe sequelae can be life-altering include ataxia/tremors, persisting limb paresis, severe cognitive disorders and persisting respiratory paresis
Treatment and Prevention	<ul style="list-style-type: none"> - Currently, only supportive treatments available for TBE - Elimination of exposure to ticks is difficult, vaccination is the most effective prevention
Direct Costs of TBE	<ul style="list-style-type: none"> -We estimate the direct cost of hospitalization alone due to acute TBE (not accounting for sequelae) to be over 8,150,000 CHF annually
Indirect Costs of TBE	<ul style="list-style-type: none"> -We estimate indirect costs of acute TBE illness due to lost work by affected individuals alone to be in excess of 3,100,000 CHF annually
TBE Vaccines	<ul style="list-style-type: none"> -Two vaccines (Encepur N and FSME-Immun) are available for adults and children -Seroconversion for both is similar and is approximately 92-100% -Vaccine effectiveness is estimated to be 96-99% (vaccine failure estimated at 3%) -Seroconversion is similar for adults under 50 and children from 1 year of age -Primary and booster responses are lower in adults 50-60+ -Primary vaccination appears to be less effective in immunocompromised individuals - In Austria, 88% of the population has received at least one dose of TBE vaccine; vaccination prevented 2600 illnesses and 20 deaths between 2000 and 2006
Vaccination Coverage	<ul style="list-style-type: none"> -42% of adults in Switzerland have received at least 1 dose of TBE vaccine -33% of adults in Switzerland completed the primary vaccination series of 3 doses
Cost of Vaccination	<ul style="list-style-type: none"> -The primary series of 3 vaccinations costs approximately 200 CHF -We estimate the cost to complete primary vaccination for 100% of adults in Switzerland would be approximately 815,000,000 CHF (571,000,000 CHF for 70% coverage) -The cost to vaccinate all children 1 through 5 at 87,500,000 CHF (61,300,000 CHF for 70% coverage) -The cost to vaccinate children from 3 through 5 is 52,300,000 CHF (36,600,000 CHF for 70% coverage)

Question 1: Does the burden of disease justify the submission of a vaccination recommendation?

1.1 Nature and characteristics of the infectious agent, including reservoirs, transmission pathways (contagiousness), pathogenicity mechanisms (virulence) and the developmental potential of the germ.

KEY POINTS

Nature of the Infectious Agent	Tick-borne Encephalitis Virus – a member of the Flavivirus family; Only the European subtype is present in Switzerland
Vector and Prevalence	<i>Ixodes ricinus</i> ticks; Prevalence is focal and ranges widely, generally less than 1% of questing ticks but has been found to be as high as 14.3%
Reservoir	Small mammals (<i>A. flavicollis</i> , <i>A. sylvaticus</i> , <i>M. glareolus</i>); Infected ticks may be transported by birds
Transmission	Via the saliva of infected ticks; Alimentary transmission has been reported but not systematically documented in Switzerland
Virulence	TBEV is neurotropic and neurovirulent

Nature of the Infectious Agent

Tick-borne encephalitis virus (TBEV) is a single-stranded RNA virus belonging to the genus *Flavivirus*. This genus also includes several other viruses capable of causing severe disease in humans such as Dengue, West Nile, Yellow Fever, and Zika viruses. TBEV is a neurotropic virus, meaning that it preferentially infects cells of the nervous system. The ability of the virus to cross the blood brain barrier and invade the central nervous system is the root cause of disease in human hosts.

There are three established subtypes of TBEV – European, Far-Eastern, and Siberian. The information presented here will focus on the European subtype, or TBEV-EU, which is the only subtype circulating in Central Europe and Switzerland.

Vectors, Reservoirs and Transmission

The European TBEV subtype is transmitted by the tick species *Ixodes ricinus*. TBEV is transmitted between ticks by feeding on infected, viremic hosts or by infected and non-infected ticks co-feeding in close proximity on the same host (non-viremic transmission); reviewed in ^{1,2}). Early work found that approximately 45% of ticks feeding on experimentally TBE-infected animals became infected even in the absence of detectable viremia in the host³⁻⁵. Later work demonstrated that non-viremic transmission can also occur in the presence of viral neutralizing antibodies when the host is immune to infection⁶⁻⁸. It is estimated that non-

viremic transmission may even be more important in maintaining the natural cycle of TBE infection than viremic transmission and studies have estimated the basic reproduction number (R_0 , the number of infections which a single infection generates) excluding non-viremic transmission to be between 0.2-3.6, while R_0 values which include non-viremic transmission are generally over 1 (0.7-10.7)⁹⁻¹³. Transovarial transmission from infected females ticks to eggs is thought to represent a small fraction of disease transmission among ticks (0.4-3.3%)^{14,15}. Vertical transmission from experimentally-infected small rodent hosts to offspring has also been documented, but the importance of this pathway in overall disease transmission is not yet clear¹⁶.

Table 1.1.1 Basic Reproduction Number (R_0) Estimates for TBE Transmission

Reference	R_0 Systemic	R_0 Non-viremic
Randolph 1996 ¹²	0.98	1.65
Randolph 1999 ¹³	0.2-3.6	0.7-10.7
Foppa 2005 ¹¹	Not Determined	0.71- 1.13 for one site 0.45-0.95 for another site
Hartemink 2008 ⁹	<1	>1
Nah 2019 ¹⁰	0.2-1.34	1.13-1.98

The virus is transmitted to vector hosts and humans via the saliva of infected tick vectors, Small mammals, generally rodents (*Apodemus flavicollis*, *A. sylvaticus*, *Myodes glareolus*), are the primary reservoir hosts for TBEV observed in Switzerland¹⁷. TBEV-infected ticks have also been found on migrating birds in Switzerland¹⁸. A summary of studies evaluating the incidence of TBEV in ticks in Switzerland is given in the table below:

Table 1.1.2 TBEV in Ticks in Switzerland

Reference	Collection Year(s)	Location(s)	Collection	TBEV Incidence
Wicki 2000 ¹⁹	1999	Canton Zurich: Kloten, Bülach; Canton Neuchatel: Neuchatel; Canton Bern: Thun, Spiez; Canton Aargau: Brugg; Canton Ticino	6071 questing ticks were collected and tested for TBEV by RT PCR	0.64% - Thun; 0.36% - Bülach/ Kloten
Casati 2006 ²⁰	2004	Canton Bern: Belp	307 questing ticks were collected and tested for TBEV by RT PCR	14.3% of total samples; 18.7% of nymph, 14.2% of adult males and 11.5% of adult females
Gaumann 2010 ²¹	2009	Throughout Switzerland: 165 collection sites	62,343 questing ticks were collected and screened for TBEV by RT PCR	0.46%
Burri 2011 ²²	2006-2009	Canton Bern: Thun, Belp, Kiesen, Trimstein	Questing ticks and ticks removed from captured rodents were collected and screened for TBEV by RT PCR	0.14% - Thun; 0.2% - Belp; 0.04% - Kiesen; 0 - Trimstein
Lommano 2012 ²³	2007-2010	Canton Vaud: Plaine de l'Orbe (26 sites); South of the Lake of Neuchatel (14 sites); and Jura Mountains, Moutier (2 sites); North of the Lake of Neuchatel (7 sites)	9,868 questing ticks were collected and screened for TBEV	0.37% - Plaine de l'Orbe; 0% - South of the Lake of Neuchatel; 0% - Jura Mountains; Moutier; 0% - North of the Lake of Neuchatel
Lommano 2014 ¹⁸	2007-2010	Canton Neuchatel: Bois de l'Hôpital; Canton Vaud: Agiez, Col	1205 ticks were removed from captured migrating and	0.2% - Col de Jaman; 0% - Agiez; 0% - Bois de l'Hôpital

		de Jaman (Pre-Alpine pass situated at 1512m above sea level)	breeding birds and screened for TBEV RNA by RT PCR	
Rieille 2014 ²⁴	2010-2013	Canton Valais: 45 sites between 390 and 1600m elevation	19,331 questing ticks were collected and screened for TBEV by RT PCR	2.7%, 6 positive sites ranging from 0.16-11.11%
Oechslin 2017 ²⁵	2015-2016	Throughout Switzerland: 45 suburban and urban areas in Basel, Bern, Geneva, Lausanne, Lugano, Luzern, Meuchatel, Sion, St. Gallen, Winterthur and Zurich	1079 ticks were collected and screened for TBEV by RT PCR	0%
Rieille 2017 ²⁶	2011-2012	Canton Valais: Brig, Gampel, Finhaut	2045 questing ticks were collected and screened for TBEV by RT PCR	TBEV-positive ticks detected at Brig and Gampel; 0% - Finhaut
Casati Pagani 2019 ²⁷	2014-2016	Canton Ticino: 6 districts (Bellinzona, Leventina, Locarno, Lugano, Riviera, Valle Maggia)	12052 questing ticks were collected and screened for TBEV by RT PCR	0.35% - Cevio in Valle Maggia; 0% other sites

Larger mammals, including livestock, may also be infected and can display sustained periods of viremia. Goat flocks seropositive for TBEV exposure have been observed in studies from the cantons of Valais and Ticino ^{26,27}. A table detailing TBE serostudies in animals in Switzerland is given below. TBEV is shed in the milk of viremic cattle, sheep and goats and the consumption of unpasteurized milk and fresh cheeses from infected animals can result in alimentary transmission of TBEV to humans. This route of infection is, however, uncommon and has been observed, but not systematically documented, in Switzerland.

Table 1.1.3 TBE Seroreactivity in Animals in Switzerland

Reference	Collection Year(s)	Location(s)	Collection	TBEV Incidence
Burri 2012 ¹⁷	2006-2007	Canton Bern: Thun, Belp, Kiesen, Trimstein	333 Rodent sera were collected and screened for TBEV-specific antibodies by immunofluorescence and avidity tests.	Overall seroprevalence was 3.6%. 9.9% - Thun; 1.6% Belp; 1.8% Kiesen; 0% Trimstein. Infected animals were <i>M. glareolus</i> , <i>A. sylvaticus</i> , <i>A. flavicollis</i>
Rieille 2017 ²⁶	2011-2012	Canton Valais: 105 sites distributed among all 13 districts	4114 goat sera were collected and screened for TBEV-specific antibodies by ELISA, Serum Neutralization Test, and Absorbtion Test	Overall seroprevalence was 4.3% by ELISA. 40.4% were also positive by SNT and 26.9–33.1% were positive by AT. Most of the 26 seropositive goat flocks were detected in the known risk areas in the canton of Valais, with some spread into the connecting valley of Saas and to the east of the town of Brig.
Casati Pagani 2019 ²⁷	2014-2016	Canton Ticino: 6 districts (Bellinzona, Leventina, Locarno, Lugano, Riviera, Valle Maggia)	622 goat sera and 51 sera from goat owners were collected and screened for TBEV-specific antibodies by ELISA and Serum Neutralization Test	Overall seroprevalence was 21% by ELISA and 14.6% were confirmed by SNT. Of SNT positive samples, 40% had a titer of $\geq 1:120$ indicating recent infection among 10 flocks. The other SNT positive samples were from 8 flocks and had lower titers indicating a past infection within the last 5 years. No human samples were seropositive.
Schonbachler 2019 ²⁸	2015-2016	Canton Zurich	65 wild hedgehog sera were collected and screened for TBEV-specific antibodies by ELISA. Lungs, liver, spleen and kidney from 56 hedgehogs were screened for TBEV by RT PCR	One hedgehog had serum positive for TBEV antibodies and lung/spleen samples were positive for TBEV. This was the first detection of TBEV in a hedgehog

It is important to note that humans represent a “dead-end” host to the virus and do not play a role in its transmission. **Human-to-human transmission does not occur.**

Virulence and Developmental Potential

Following transmission of TBEV, the virus initially replicates locally in the skin during an incubation period of 7-14 (range 2- 28) days; reviewed in⁷⁻⁹. After this time, the virus spreads systemically and can be detected in the blood and organs. During this viremic phase the virus is able to cross the blood brain barrier and invade the central nervous system.

The mechanisms of TBEVs neuroinvasiveness and neurovirulence are currently not known. However, neuroinvasive potential of the virus has been shown to depend on the envelope (E) protein, which mediates viral entry into host cells and the generation of neutralizing antibodies against the E protein after natural infection or vaccination is thought to be a protective mechanism against TBEV infection.

As viral replication lacks a proof-reading mechanism, TBEV is prone to mutagenesis. Heterogeneity in the genome sequences of TBEV strains circulating even in relatively close geographic proximity can be observed. How this viral heterogeneity affects human disease is not understood. The three major TBE subtypes (European, Far East and Siberian) demonstrate differences in virulence and clinical disease. However, TBE vaccines are capable of providing cross-protection between all three TBEV subtypes suggesting that the elicited immune response is broadly protective against considerable viral heterogeneity.

1.2. Clinical manifestations and acute as well as long-term complications.

KEY POINTS

Acute Disease	According to Swiss data, hospitalization occurs in 71-75% of clinical TBE cases; Meningitis occurs in 19-49% of cases, Meningoencephalitis in 43-59% of cases and Meningoencephalomyelitis/Radiculitis in 3-7% of cases. Death occurs in approximately 1% of cases
Long-term Complications	Persisting neurological sequelae occur in 30-50% of severe TBE cases. Persistent headaches and cognitive disorders are common, more severe sequelae include ataxia/tremors, persisting limb paresis, and in the most severe cases, respiratory paresis

Clinical Manifestations of Disease

Following infection, the incubation period prior to clinical disease lasts from 7-14 (range 2-28) days; reviewed in²⁹⁻³¹ during which time the virus replicates locally within the skin. It is estimated that 70% of infections are cleared by the host during this stage and remain subclinical (reviewed in^{29,32}).

With the European TBEV subtype clinical disease typically follows a biphasic course. The first, viremic, phase of disease ranges from 1-8 days (average 5) and is characterized by flu-like illness with symptoms including fever, headache, nausea, fatigue and myalgias. During this time the virus seeds multiple tissues throughout the body.

After an asymptomatic window of 1-20 days approximately 30% of clinical cases experience a second stage of disease where the virus has entered the CNS. Symptoms of CNS disease include meningitis, encephalitis, myelitis or any combination of these. Data on the clinical manifestations of TBE in Switzerland derived from mandatory reporting data are consistent with clinical studies from other European countries and are reported below ³³⁻³⁶ (N.D. = not determined).

Table 1.2.1 Clinical Manifestations of TBE in Switzerland

Study	Years	Cases	Hospitalization/ Duration	Meningitis	Meningo- encephalitis	Meningoencephalo myelitis/ Encephalomyelitis/ Radiculitis	Death	Vaccine Failure?
Lamli ³⁶ 2000	1987- 1996	57	N.D.	49%	43%	7%	N.D.	N.D.
Zimmermann ³³ 2005	1999- 2004	584	71% 8 (1-40) days	24%	49%	6%	1%	~1.7%
Altpeter ³⁴ 2013	2008- 2011	507	73%	19%	59%	5%	1%	N.D.
Schuler ³⁵ 2014	2005- 2011	1055	75% 9 (5-11) days	N.D.		63%	0.9%	3%

Long-Term Complications

Following the resolution of infection, permanent sequelae of the central nervous system occur in 30-50% of individuals experiencing CNS disease. Sequelae may be roughly divided into mild, moderate and severe based on their impact on daily life ^{31,37-42}. Sequelae include persistent headache and fatigue, cognitive or neurological impairments, hearing loss and limb paresis/spinal paralysis. The risk and severity of impairment correlate with the severity of acute disease. Sequelae associated with TBE disease have also been well-reviewed and a summary of these findings are presented below:

Table 1.2.2 Long-term Complications of TBE Infection

Study (Type)	# Patients (Followed-up)	Follow-Up Period	Findings
Czupryna 2011⁴³ (Retrospective)	687	At discharge (649) or from 6 months to 15 years (38)	CFR: 0.6%, Neurological sequelae at discharge: 23.2%, Psychiatric sequelae requiring further treatment: 43.8%, Further hospitalization: 6.1% Of 38 followed patients the most common persisting symptoms were Headaches: 71%, Cognitive disorders: 42.1%, Depression: 28.9%, Sleep disorders: 13.2%, Anxiety: 10.5%, Spinal nerve paralysis: 23.7%, Ataxia: 23.7%, Sensory disorders: 13.2%,
Kaiser 2011⁴⁴ (Prospective)	731 (57)	57 encephalomyelitis patients 1, 3, 5,10 years later	Persisting impairments (10 years): 51%, Persisting respiratory disease: 10.5%, Facial palsy: 10.5%, Cervical palsy: 10.5%, Hearing loss: 14%, Paresis: 49.1%, Death (within 10 years): 30%
Mickiene 2002³⁹ (Prospective)	117	12 months	CFR: 0.8%, Incomplete recovery at 1 year: 46.2%, Mild sequelae: 15.4%, Moderate sequelae: 22.2%, Severe sequelae: 8.5%, Headache 20.5%, Ataxia/Tremor, 14.5%, Spinal nerve paralysis: 6.0%
Lamkli 2000³⁶ (Retrospective)	57	1 (57) to 5 (32) years	Persisting impairments (1 year): 56%, Fatigue: 49%, Trouble concentrating: 42%, Memory problems: 42%, Headache: 30%, Dizziness: 21%, Sleep disorders: 21%, Muscle weakness: 16%, Hearing loss: 11%, Paresis: 5%, Facial palsy: 5%
Kaiser 1999⁴⁵ (Retrospective)	656 (230)	230 patients upon reexamination up to 5 years	CFR: 1.2%, Of 230 patients reexamined - Temporary mild sequelae: 38%, Mild sequelae (3months+): 3.9%, Moderate sequelae (3months+): 10%, Severe sequelae (3months+): 13%; Paresis: 20.4%
Gunter 1997⁴⁶ (Prospective)	85 (83)	12 months	CFR: 0, Incomplete recovery: 39.8%, Headache: 10.8%, Memory impairment: 10.8%, Ataxia/Tremor: 9.6%, Dysphasia: 6.0%, Spinal nerve paralysis 6.0%
Haglund 1996⁴⁷ (Retrospective)	114	47 months (median)	CFR: 1.4%, Postencephalitic syndrome: 35.7%, Residual paresis: 2.7%

1.3. Epidemiology of the disease, including the incidence, temporal trends, seasonal and geographical variations, the accumulation of cases.

KEY POINTS

Epidemiologic Trends	Incidence in Switzerland has increased over the last decade with a peak in 2018; Disease has spread from the northeast progressively west and southward; The impact of climate change on TBEV/TBE spread in Switzerland remains unclear
Incidence	In 2018 the average incidence of TBE in Switzerland was 4.4/100,000; In 2018 an incidence of 5.0/100,000 or more was observed in 10 cantons; Disease is more common in men than in women; Incidence increases with age – Swiss adults from 60-74 are most affected

TBE Epidemiology and Incidence

In the last 10 years the average incidence of TBE in Switzerland has ranged from 1.20 in 2010 to 4.37 cases/100,000 inhabitants in 2018 (Figure 1 below). This most recent value falls just below the WHO definition of a “highly endemic” area, defined as 5 or more cases/100,000 population. In such areas, the WHO recommends vaccination for all individuals over 1 year of age⁴⁸.

The number of cases and total incidence (Figure 2 below) is higher in men compared to women. Incidence also increases with age until approximately 70 (Figure 3 below). This may be due to a combination of biological factors and increased exposure through leisure activities and occupation. The incidence is currently highest in the age group from 65-69. In general, disease incidence is lowest in children. Disease in the first year of life is very uncommon while incidence rates for children from 1-4, 5-9 and 10-14 have ranged from 0-1.7, 0.26-4.16 and 0.48-4.31 cases/100,000 over the last 10 years, respectively (Figure 3 below). Data for figures 1 through 3 can be found at ⁴⁹

Figure 1.3.1. TBE Incidence in Switzerland

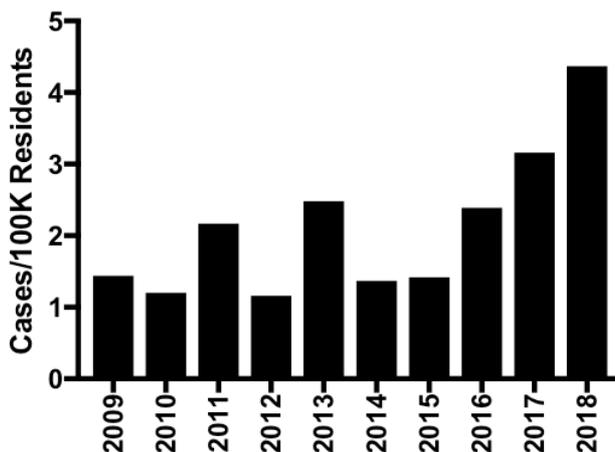


Figure 1.3.2. TBE Incidence in Switzerland by Gender

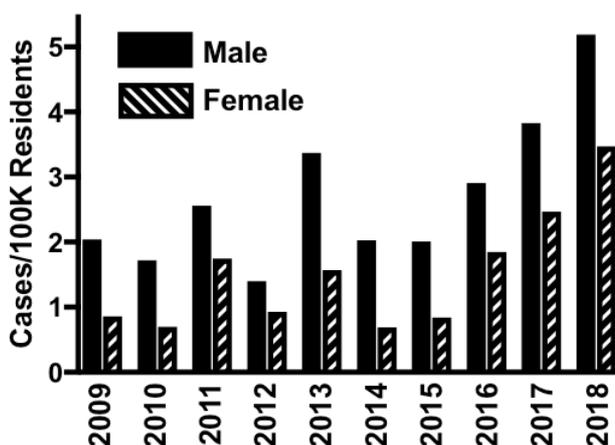
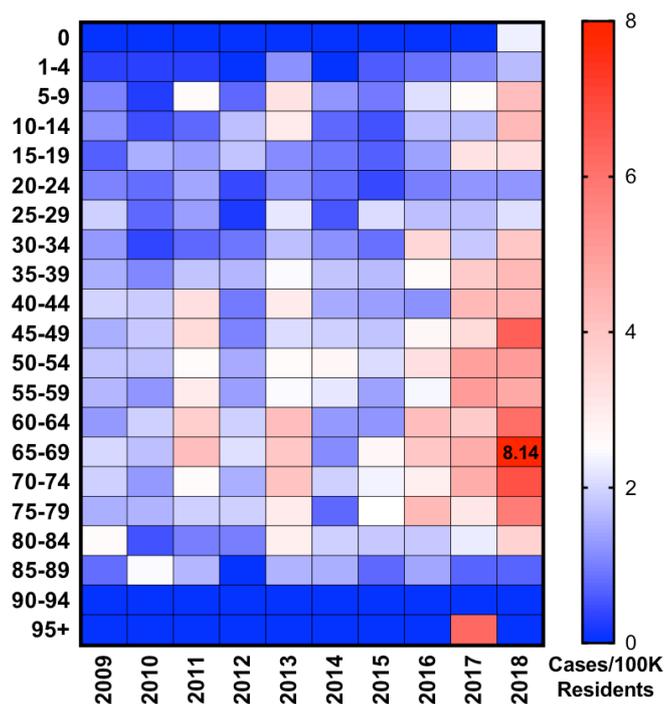


Figure 1.3.3. TBE Incidence in Switzerland by Age



Seasonal Trends

The seasonal distribution of TBE in Europe and Switzerland^{34,35} is relatively well defined with the majority of cases occurring between April until October, corresponding to periods of peak tick activity. As tick activity and host-seeking behaviors are heavily influenced by ambient temperature and relative humidity (ticks become active at temperatures above 8°C and a relatively humidity of 70-80%⁵⁰), year-to-year climate variations impact the seasonal distribution of cases. Similarly, climate change may also influence the seasonal occurrence of TBE cases with increasing temperature predicted to result in increased enzootic transmission of the virus¹⁰. However, such impacts are not well-defined and have not been studied in Switzerland specifically.

Geographic and Temporal Trends

The first report of TBE in Switzerland was in 1969 in canton Thurgau. Throughout the 1980s and 1990s the virus was found to be endemic in geographically localized areas within the northeast region of the country. Since then, there has been a spread in the range of disease as well as an increase in case numbers and disease incidence in previously endemic areas.

From 2009 through 2018, nearly all Swiss cantons observed an increase in TBE incidence (Figure 4 below). This trend was significant in nine cantons (Bern, Graubünden, Jura, Luzern, Obwalden, Solothurn, St. Gallen, Uri and Waadt). In 2018 alone, an average incidence of 5.0 cases/100,000 or more was observed in 10 cantons (Aargau, Appenzell Ausserrhoden, Appenzell Innerrhoden, Bern, Freiburg, Graubünden, Luzern, St. Gallen, Thurgau and Uri). Within the last decade, annual incidence has ranged from 0 in some cantons to a high of

22.04/100,000 for canton Uri in 2018. Furthermore, there is considerable variation in disease incidence over time, even within a single canton⁴⁹.

Over time, there has been an increased west- and southwardly spread of TBE cases (Figures 4-6 below). This has been paralleled by an increase in the range of TBEV-infected ticks¹⁸⁻²⁴ and small and large mammal populations with positive anti-TBEV serology detected throughout Switzerland^{17,26,27}. The most recently described endemic areas are the cantons of Vaud and Valais^{18,21,24,26}. Furthermore, a recent study described the first detection of TBEV in the canton of Ticino. In 2009, 14 of 26 cantons reported at least one case of disease. In 2018, this number had increased to 25 of 26 cantons.

Elevation limits the range of TBE disease as the vector, *Ixodes ricinus*, is not thought to live above 1500-2000 meters. However, TBEV foci have recently been identified in new alpine areas and at altitudes up to 2100 meters⁵¹⁻⁵³. In Switzerland *Ixodes ricinus* ticks were identified on migratory birds at the mountain pass of Col de Jaman which is at an altitude of 1512 meters¹⁸. There is potential that climate warming may result in the expansion of habitat suitable for *Ixodes* ticks, eventually leading to spread of the TBEV and more individuals at risk of acquiring disease. A recent study predicted that increased temperatures may lead to an increase in TBEV enzootic transmission of TBEV which could, in turn, lead to more human infections¹⁰. The effects of climate change on TBEV distribution or TBE incidence in Switzerland have not yet been well studied though one study found that microclimate was associated with differences in questing nymph densities and tick cofeeding patterns which could, in turn, influence enzootic viral transmission though this was not formally demonstrated²².

Figure 1.3.4. TBE Incidence in Switzerland by Canton

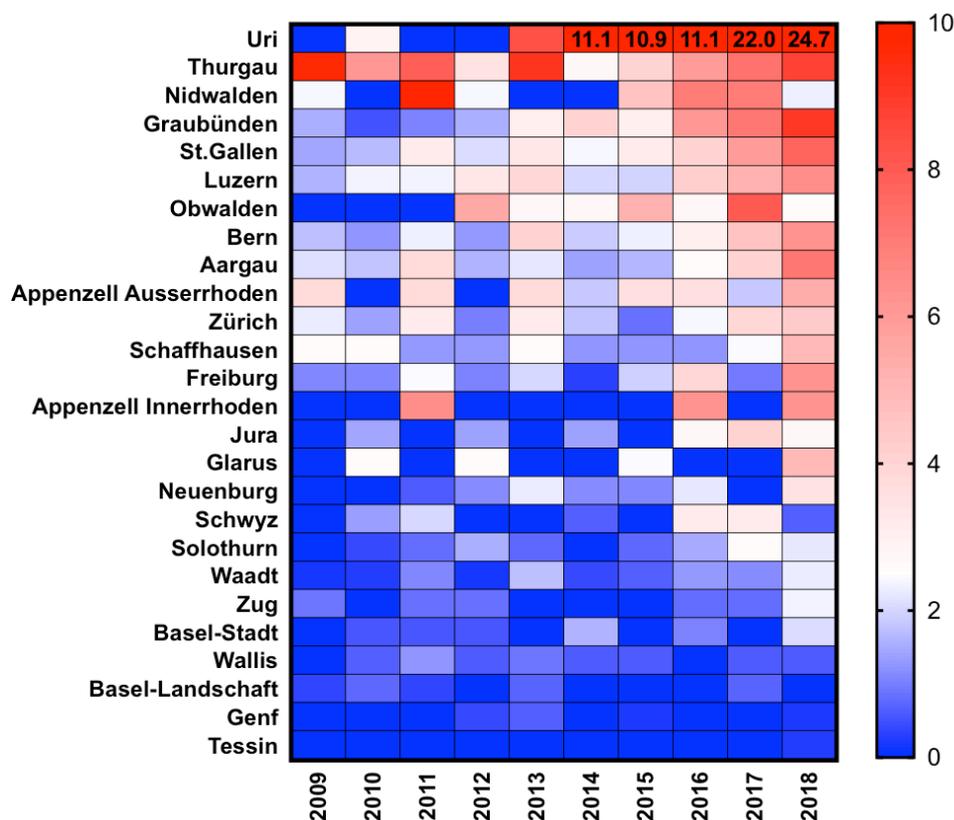


Figure 1.3.5. TBE Incidence per Year and 100,000 Inhabitants, 2000 (Data courtesy of BAG)

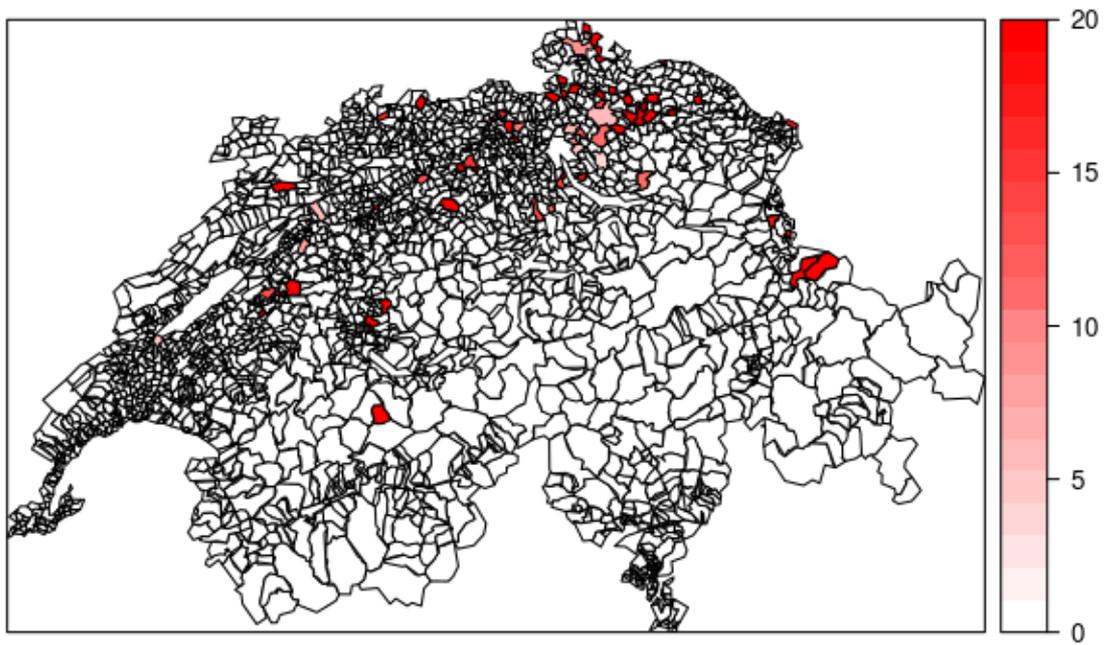
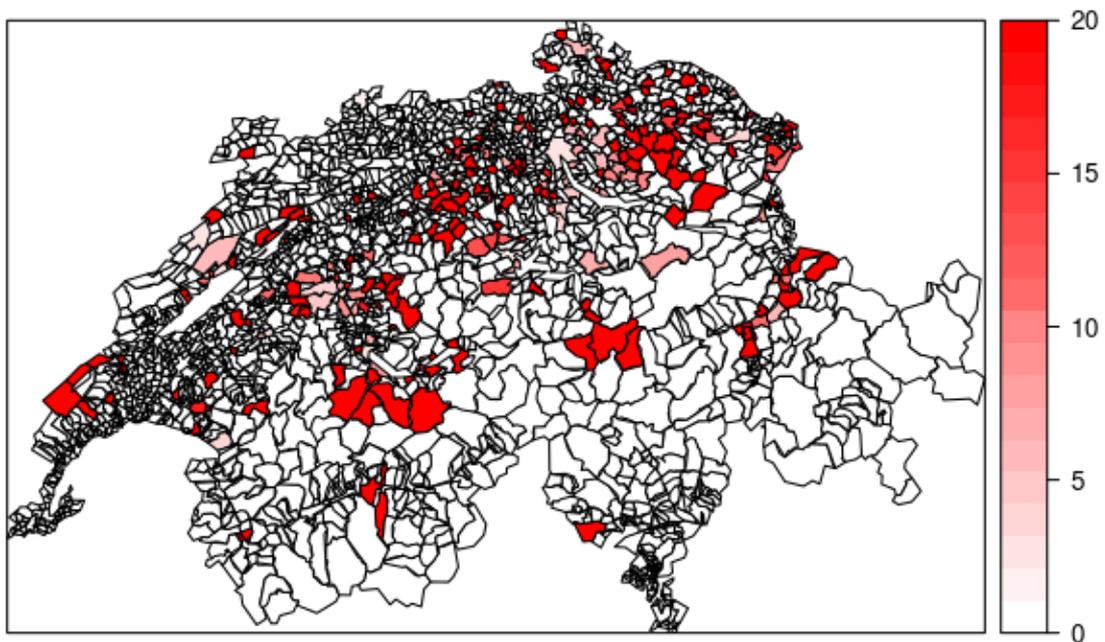


Figure 1.3.6. TBE Incidence per Year and 100,000 Inhabitants, 2018 (Data courtesy of BAG)



1.4. Particularly affected populations and risk factors.

KEY POINTS

Risk Factors	The majority of people are exposed via leisure activities; Sentinella regions 5, 4 and 2 are associated with an increased risk of disease; Increased age/comorbidities/immunosuppression increase disease risk
Affected Populations	Among adults, disease is more severe with increased age/immunosuppression; Disease incidence tends to be lower in children compared to adults TBE severity diagnoses in children from 0-6 in Switzerland are not substantially different than those observed in the population as a whole The frequency of deaths in children under 6 in Switzerland between 2000 and 2019 is similar to that observed in adults Cases of meningoencephalitis in children 0-6 rose sharply from 2010 to 2018

Risk Factors for TBE

The major individual-level risk factors for TBE can be divided into behavioral/occupational risks and biological risks.

Behavioral/occupational risks involve factors which increase the likelihood of exposure to ticks. Employment in the forest industry, farmers and hunters are at increased risk for acquiring TBE. These occupations are, in general, more common among men. Leisure activities in nature put individuals at increased risk of TBE exposure. Such activities are more common in older, retired individuals with more leisure time. In a study of clinical TBE cases in Switzerland, approximately 80-90% of TBE or Lyme borreliosis patients were exposed during leisure activities and professional exposures are rarely reported³³⁻³⁵. An additional, related risk is the region in which an individual lives/works/spends leisure time. In Switzerland, the risk of TBE disease is highest in the Sentinella regions 5 (AI/AR, GL, SG, SH, TG, ZH), 4 (LU, OW, NW, SZ, UR, ZG) and 2 (BE, FR, JU)^{33-35,54}.

Biological risks for TBE disease include gender (cases are more common in men, but this may be due to increased risk of exposure rather than distinct immune responses to TBE by men versus women) and age (both disease incidence and severity increase with age). An analysis of Swiss TBE cases also found increased relative risk of TBE in men and in individuals in the age groups from 40-64 and 65-79^{34,35} (Figure 2-3). Existing comorbidities, immunosuppression and certain genetic predispositions also increase the risk of severe disease following exposure but not of the risk of exposure itself.

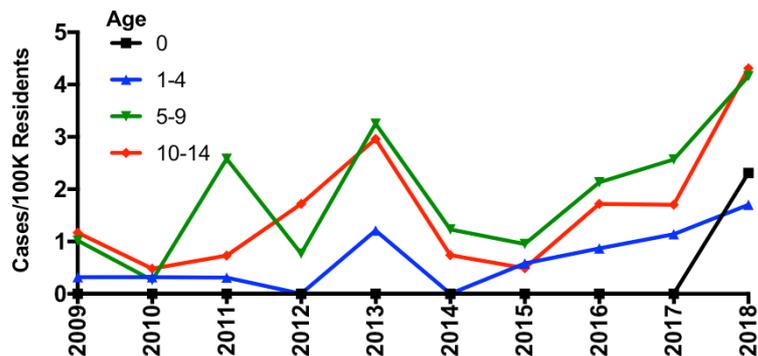
Particularly Affected Populations

Not only do adults over the age of 50 demonstrate an increased incidence of TBE, but they tend to experience more severe disease and the incidence of lasting neurological sequelae is also increased. This is observed in Switzerland as well³³⁻³⁵ (Figure 3). Immunocompromised individuals, including immunosuppressed patients, organ or HSC transplant recipients and HIV-infected individuals are also particularly susceptible to TBE and very often experience severe and/or fatal disease⁵⁵⁻⁵⁸.

In contrast, disease incidence, in general and in Switzerland, is lower in children, particularly those under age 5-6^{34,35,59} (Figure 3). In evaluating data obtained from the Swiss mandatory reporting system between 2000 and 2019, we found that in Switzerland, between 4 and 5

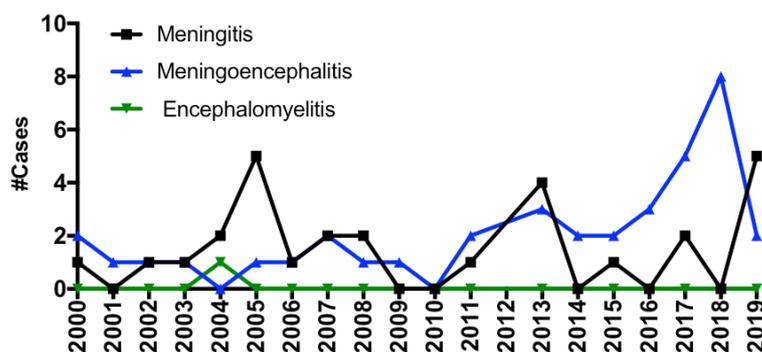
cases of TBE are reported in children under 6 annually. Incidence is higher, though, in children aged 5-6 to 14 compared to individuals in their early 20s-30s, possibly due to increased exposure activities^{33,35} (Figure 3). Furthermore, similar to the pattern observed in adults, overall disease incidence has increased among children from under 1 to 14 years of age in the time period between 2009 and 2018 (Figure 3, Figure 7).

Figure 1.4.1. TBE Incidence in Children (0-14) in Switzerland (2009-2018)



Severe disease is thought to be less common in children compared to adults. In evaluating data from several Swiss studies in addition to data from the Swiss mandatory reporting system from 2000 to 2019, meningitis, the most mild form of CNS disease occurred in 28-67% of TBE cases in children under 16 (table below). In cases of disease in children only 6 and under, meningitis occurred in 28-31% of cases. Meningoencephalitis occurred in 28-41% of children under 16 and 28-42% of children 6 and under. More severe disease (meningoencephalomyelitis, encephalomyelitis, radiculitis) occurred in 1-6% of children in both age groups (table below). In comparison, meningitis alone was observed in 19-49% of all Swiss TBE cases, meningoencephalitis in 43-59% of cases and meningoencephalomyelitis, encephalomyelitis, radiculitis in 5-7% of cases³³⁻³⁵. It should be noted that the number of cases in children under 6 with a diagnosis of meningoencephalitis increased sharply between 2010 and 2018 suggesting an increased in disease severity. Together, these findings indicate that, in Switzerland, diagnoses corresponding to disease severity in young children from 0-6 are not necessarily distinct from those in TBE cases in older individuals.

Figure 1.4.2. TBE Cases in Children (0-6) by Diagnosis in Switzerland (2000-2018)



However, the median length of hospitalization is shorter in children under 14 in Switzerland (median 5.0, IQR 3-7) compared to the median length of hospitalization in all age groups (median 9.0, IQR 5-11)³⁵. In evaluating data obtained from the Swiss mandatory reporting system between 2000 and 2019, 75% of cases in children under 6 have neurologic involvement and the average hospital stay is 3.6 days (range 1-130 days). Death can occur even in very young children and such cases have also been reported in Switzerland^{33,59-64}. In the 90 cases of TBE reported in children under 6 in Switzerland between 2000 and 2019, 1 death occurred. However, this represented approximately 1% of cases - a frequency similar to what is observed in adults. It is further thought that disease in children may be clinically distinct (it may be diagnosed as meningitis of unknown etiology, for example), resulting in significant underreporting of illness⁶⁵⁻⁶⁸, reviewed in^{31,69}. A summary of Swiss pediatric TBE disease data is shown in the table below:

Table 1.4.1. TBE Cases in Children (0-16) in Switzerland

Age Group	Meningitis	Meningo-encephalitis	Meningoencephalomyelitis/Encephalomyelitis/Radiculitis	Death	Hospitalization	Duration of Hospitalization
0-6 (n=18)	28% ³³	28% ³³	6% ³³	0 ³³	44% ³³	5 days (IQR 3-7) ³⁵
6-14 (n=88)	38% ³³	38% ³³	3% ³³	0 ³³	55% ³³	
0-16 (n=55)	67% ⁵⁹	29% ⁵⁹	4% ⁵⁹	0 ⁵⁹	-	-
0-6* (n=90)	31%	42%	1%	1%	39%	3.4 days

*Calculated from Swiss mandatory reporting data between 2000 and 2019

Consistent with reduced overall disease incidence and disease severity, lasting neurologic sequelae due to TBE infection occur less frequently in children (0-2%^{59,61,70-72}, reviewed in⁶⁹) than in adults (30-50%^{31,37-42}). However, more recent studies evaluating cognitive function in recovered pediatric TBE patients have found abnormal EEG and MRI readings, higher incidence of headache, fatigue, cognitive impairment, and reduced motor function compared to controls^{68,71,73-75}, reviewed in⁶⁹.

A summary of pediatric TBE disease studies reviewed by Steffen 2019⁶⁹ is included below:

Table 1
Summary of Epidemiologic and Clinical Characteristics from Pediatric TBE Studies.

First Author	Published	Data Collection	Region	N	Age Range, y	Male, %	Tick bite, %	Biphasic, %	MENING, %	MRNENC, %	MERNMY, %	Permanent sequelae, n (%)	Remarks
Rekar	1993	1978-1992	Slovenia	146	≤ 15	N/A	N/A	N/A	69	31	0	15 (10%; 4% severe)	Follow-up after 6 months
Vornac	1996	1994	Slovenia	77	4-15	74	N/A	N/A	53	46	1	N/A	limited data on children
Čizman	1999	1993-1998	Ljubljana, Slovenia	133	≤ 15	N/A	N/A	N/A	49	48	3	3 (2%), neurologic	7 with severe course, all boys
Kaiser	1999	1994-1998	SW Germany	77	≤ 14 (71% ≤ 10)	N/A	N/A	N/A	64	36	0	N/A	
Logar	2000	Jun-Aug 1997	Ljubljana, Slovenia	20	3-14	70	75	90	N/A	N/A	N/A	N/A	
Lešničar	2003	1989-2000	Celje, Slovenia	371	1-15 (8% < 6)	63	48	67	63	37	0	0	
Zenz	2005	1980-2003	Styria, Austria	139	≤ 16	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3 (2%), neurologic	1 patient with 3 doses of vaccine. Study demonstrates success of vaccination campaign in Styria
Schmalick	2005	N/A	Slovenia Friesland, Germany	783 19*	≤ 16 5-13	N/A 68	N/A max	N/A 100	N/A 32	N/A 68	N/A 0	0 neurologic sequelae, but EEG slower; cognitive impairment	* + 19 controls; Follow-up 6 mo to 11 (mean 3) y after hospitalization
Zimmermann	2005	1984-2004	Switzerland	18	< 6	N/A	N/A	N/A	28	28	6	N/A	
Kaiser	2006	1994-2003	Western Germany	88 124	6-14 ≤ 16	N/A 57	N/A 62	N/A 72	33 64	33 35	3 1	1 neurologic sequelae, 5 cognitive (Schmalick)	
Fritsch	2008	1981-2005	Styria, Austria	116	3 mo-15 (9% ≤ 3)	N/A	N/A	65	79	21	0	2 (2%), neurologic	1 patient with persistent hemiparesis had received 2 1/2 doses of vaccine
Stöblin	2008	2000-2004	Switzerland	55	6 wk-15 (16% ≤ 5)	69	76	N/A	67	29	4	1 (2%), neurologic	36% with symptoms at discharge
Fradon	2012	1960-2007	W Bohemia, Czechia	410	0-19	63	99	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	1 death (15 y/o M)
Sundin	2012	2009	Stockholm, Sweden	10	3-17	N/A	70	20	N/A	N/A	N/A	N/A	
Engman	2012	F/U to Sundin	Stockholm, Sweden	8	4-18	38	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	25% cognitive by IQQ, 88% subjective or parental complaints	Follow-up (F/U) 12-18 mo after TBE diagnosis
Fowler	2013	2004-08, F/U	Stockholm, Sweden	55	3-17	61	53	73	N/A	N/A	N/A	69% ≥ 3 symptoms in IQQ, 39% problems lasting on BREE-Test	Follow-up (F/U) 2-7 y after TBE with CNS involvement
Krškova	2015	1993-2012	Berno, Czechia	153	2-18 y / 37% ≤ 9	58	74	58	85	14	1, unexph	19 (11%), cognitive 6-12 mo after discharge	34% with multiple tick bites (max 10)

1.5. Current treatment of the disease (including sensitivity to anti-infective agents) and prevention by means other than vaccination.

KEY POINTS

- Currently, there are only supportive treatments available for TBE;
- As elimination of exposure to ticks is difficult, vaccination is the most effective prevention

Current Treatment for TBE Disease

No antiviral therapies to treat TBE are currently available and treatment is exclusively supportive and symptom-specific. Treatment may include hospitalization, admittance to intensive care, and, if required, assisted ventilation. Administration of TBE immunoglobulin post-exposure to prevent or limit disease was abandoned in Europe due to concerns over antibody-mediated enhancement of infection, which occurs in other Flaviviral infections. This practice continues to some extent in Russia, particularly in regions of high endemicity. In Austria, TBE vaccines themselves are used as a form of post-exposure prophylaxis.

Prevention of TBE

Due to the complexity of the viral transmission cycle and an incomplete understanding of how disease foci are localized and maintained in the environment, control of disease by elimination of tick vector and/or small mammal reservoir populations is likely not feasible.

Individual protective behaviors mitigating exposure to tick bites (and therefore TBEV), play a large role in prevention of disease. The avoidance of tick-infested areas, particularly during the peak tick seasons of spring and late summer, can reduce exposure risks, as does use of insecticides and full-coverage clothing while engaging in outdoor activities. As the virus is carried in the tick salivary glands and is transmitted immediately following a bite, prompt removal of ticks does not reduce risk, however, checking the body for ticks that are still crawling and have not yet attached is good practice.

Outside of eliminating all possible exposures, vaccination is the most effective mechanism of protection against the development of TBE.

1.6. Health effects of the disease on the population, including the incidence of disease and death and the loss of life years.

KEY POINTS

Clinical Disease	30% of TBEV exposures are thought to result in clinical disease (30/100 exposures); 30% of clinical cases are abortive with a single, flu-like phase of illness (9/100); 70% of clinical cases progress to CNS disease (21/100) which includes meningitis 8.4/100), encephalitis (11.6/100), myelitis (1/100) or any combination of these
Fatalities	Approximately 1% (0.2/100 exposures) of CNS disease cases in Switzerland are fatal; We estimate that, since 2009, approximately 354 life years have been lost due to TBE infection (3.54 YLL/year)

Health Effects of TBE Disease

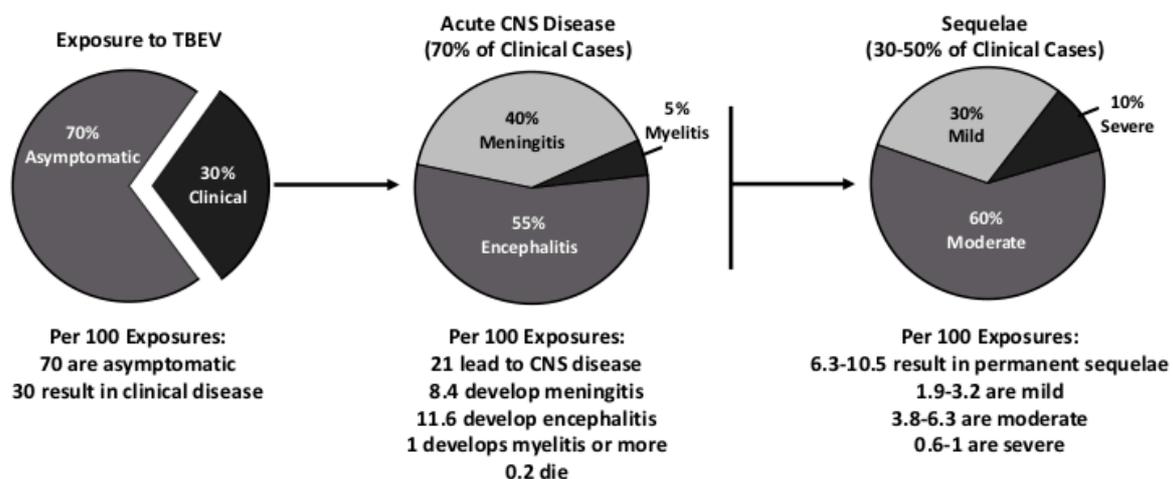
It is estimated that 30% of TBEV exposures result in clinical symptoms, reviewed in^{29,30,32,76,77}. Of those experiencing clinical disease, approximately 30% of individuals experience an abortive form of the disease which is limited to the first symptomatic phase. The remaining 70% of individuals go on to develop CNS disease. Symptoms of CNS disease include meningitis, encephalitis, myelitis or any combination of these.

Symptoms of meningitis include high fever, headache, nausea and vomiting. Encephalitis is more severe with changes in consciousness, personality, behavior and cognitive function. Ataxia and/or tremor are also common^{45,78-80}. The most severe forms of disease include myelitis and can result in paresis of the extremities. Paresis of the respiratory muscles can also occur and require artificial ventilation. The development of myelitis is associated with poor prognosis. TBE presents as meningitis alone in roughly 40% of cases, includes encephalitis in 55% of cases, and as the most severe form disease including myelitis 5% of the time^{45,78-80}. Death occurs in 0.5-2% of clinical cases and tends to depend on age^{45,78-80}. Similar findings for acute TBE disease in Switzerland have been reported and are summarized below³³⁻³⁶.

Table 1.6.1. Clinical Manifestations of TBE in Switzerland

Study	Years	Cases	Hospitalization/ Duration	Meningitis	Meningo- encephalitis	Meningoencephalo myelitis/ Encephalomyelitis/ Radiculitis	Death	Vaccine Failure?
Lamli ³⁶ 2000	1987- 1996	57	N.D.	49%	43%	7%	N.D.	N.D.
Zimmermann ³³ 2005	1999- 2004	584	71% 8 (1-40) days	24%	49%	6%	1%	~1.7%
Altpeter ³⁴ 2013	2008- 2011	507	73%	19%	59%	5%	1%	N.D.
Schuler ³⁵ 2014	2005- 2011	1055	75% 9 (5-11) days	N.D.		63%	0.9%	3%

Following CNS disease, permanent sequelae of the central nervous system occur in 30-50% of affected individuals. Sequelae range from mild (approximately 30%), to moderate (approximately 60%), to severe (approximately 10%). The severity of sequelae correlates with the severity of acute disease, and, as discussed, the severity of TBE is influenced by several factors including increasing age, immunodeficiency and the presence of other comorbidities⁸¹.



TBE Disease Incidence and Fatalities

In Switzerland, the average incidence of clinical cases of TBE in the last 10 years has ranged from 1.20, in 2010, to 4.37 cases/100,000 inhabitants in 2018 (Figure 1). Incidence is higher in men compared to women, ranging, for men, from 1.40 (2012) to 5.19 (2018) and, for women, from 0.69 (2012) to 3.47 (2018) (Figure 2). Disease in children under the age of 1 is rare. However, incidence rates for children aged 1-4, 5-9 and 10-14 have ranged from 0-1.7, 0.26-4.16 and 0.48-4.31 cases/100,000 over the last 10 years, respectively (Figure 3). Incidence further increases with age until approximately 70 and incidence is currently highest in the age group from 65-69 (8.14/100,000 in 2018) (Figure 3). In 2018, an average incidence of 5 or more was observed in 10 cantons (Aargau, Appenzell Ausserrhoden, Appenzell

Innerrhoden, Bern, Freiburg, Graubünden, Luzern, St. Gallen, Thurgau and Uri). This meets the WHO definition of a “highly endemic” area where vaccination is recommended for all individuals 1 year of age and older.

An analysis of life years lost in Switzerland due to TBE infection is not available, however, assuming that death occurs in 0% of cases in individuals under 40, in 1% of individuals 40-59 and in 2% of individuals 60+ and the life expectancy in Switzerland is 83 years (<https://data.worldbank.org>), it can be estimated from Federal reporting data that approximately 354 life years have been lost due to TBE infection since the beginning of 2009 (3.54 YLL/year). In Slovenia with a mean incidence of CNS disease of 11.6/100,000, YLL were estimated to be 74.88/year⁸². In a 2018 study based on results from the Burden of Communicable Disease in Europe Study, utilizing TBE mandatory reporting data from the ECDC, YLL due to TBE were estimated as 0.23 (0.22-0.25)/100,000 population annually throughout Europe⁸³.

TBE Case Numbers by Age and Year - Source: BAG

Age	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total Cases	Deaths	Mean Age	Lost Years	Total Lost Years
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	83	0
1-4	1	1	1	0	4	0	2	3	4	6	22	0	2.5	80.5	0
5-9	4	1	10	3	13	5	4	9	11	18	78	0	7	76	0
10-14	5	2	3	7	12	3	2	7	7	18	66	0	12	71	0
15-19	3	7	6	8	5	4	3	6	14	14	70	0	17	66	0
20-24	5	4	7	2	6	4	2	5	6	6	47	0	22	61	0
25-29	10	4	7	1	12	3	12	10	10	12	81	0	27	56	0
30-34	7	2	4	5	10	7	5	21	11	24	96	0	32	51	0
35-39	9	6	10	9	14	10	10	15	23	26	132	0	37	46	0
40-44	13	12	21	6	18	9	8	7	25	26	145	1.45	42	41	59.45
45-49	10	12	23	7	14	13	12	17	22	40	170	1.7	47	36	61.2
50-54	10	10	15	9	16	17	14	22	33	34	180	1.8	52	31	55.8
55-59	8	6	15	7	13	12	8	14	30	29	142	1.42	57	26	36.92
60-64	6	9	17	9	19	6	6	20	19	31	142	2.84	62	21	59.64
65-69	8	7	17	9	17	5	12	17	20	35	147	2.94	67	16	47.04
70-74	6	4	8	5	14	7	9	11	18	27	109	2.18	72	11	23.98
75-79	4	4	5	5	8	2	7	12	9	18	74	1.48	77	6	8.88
80-84	5	1	2	2	6	4	4	4	5	8	41	0.82	82	1	0.82
85-89	1	3	2	0	2	2	1	2	1	1	15	0.3	87	-4	-1.2
90-94	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	92	-9	0
95+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0.02	97	-14	-0.28
Total											353.73				

1.7. The societal effects of the disease, including the severity of the disease, the type of consequential harm suffered by the survivors, the loss of quality of life of those affected and the loss of quality-adjusted life years, disability and disability, effects on families and careers, the fear of the disease, the stress burden on communities.

KEY POINTS

<p>Disease Severity and Sequelae</p>	<p>In studies of Swiss mandatory reporting data meningitis occurred in 19-49% of TBE cases, meningoencephalitis in 43-59% of cases and encephalomyelitis in 5-7%; Permanent CNS sequelae occur in 30-50% of CNS disease cases and range from mild (20-30%), to moderate (50-60%), to severe (10%)</p>
<p>Impact on Career, Family</p>	<p>Moderate sequelae (such as ataxia) may affect an individual’s ability to work; Severe sequelae (limb paresis) often preclude individuals from working; Little is known about how TBE affects family members of affected individuals (for example, how often they leave work to become care-takers, etc.)</p>

Disease Severity, Disability and Loss of Quality of Life

Symptoms of CNS disease include meningitis, encephalitis, myelitis or any combination of these. TBE presents as meningitis alone in roughly 40% of cases, includes encephalitis in 55% of cases, and as the most severe form disease including myelitis 5% of the time^{43,45,79,80,84}. In studies of Swiss mandatory disease reporting data, meningitis alone occurred in 19-49% of TBE cases, meningoencephalitis in 43-59% of cases and encephalomyelitis in 5-7%³³⁻³⁶. Patients with meningitis alone, which represents the mildest form of CNS disease, stay in the hospital for approximately 10 days (range 5–38 days)^{39,45,78,85}. Patients with meningoencephalitis remain in the hospital for an average of 15 days (range from 5 to 40) and often require intensive care^{45,78}. Patients with disease including myelitis, particularly meningoencephalomyelitis, which is the most severe form^{39,45,78,85}, remain in the hospital for an average of 70 days (range 5–400 days) and in intensive care units for, on average, 30 days (range: 5–400 days)^{45,78}.

Permanent sequelae of the central nervous system occur in 30-50% of individuals experiencing CNS disease and range from mild (20-30%), to moderate (50-60%), to severe (10%)^{38,40,43,45,47,86}. Mild sequelae include persistent headache, fatigue, inability to concentrate, cognitive difficulties and emotional lability. Moderate sequelae affecting daily life include loss of hearing, persistent tremor, pain and balance disorders, reviewed in⁷⁹. Severe sequelae can have significant impacts on daily life including persistent paresis of extremities and long-term assisted ventilation. In one long-term study of patients with severe sequelae following TBE infection, 30% of individuals died as a result⁴⁴. A Swiss study found that 58% of patients were fully recovered at the time of hospital release or shortly thereafter while 42% suffered from lasting complaints including headache, fatigue, balance disorders and muscle weakness³³.

No specific studies estimating the impacts of TBE infection in Switzerland in terms of Disability Adjusted Life Years are available. A Slovenian study estimated a burden of 167.8 DALYs/100,000 population/year⁸⁷ while another estimated 10.95 DALYs/100,000 based on a

mean disease of 11.6/100,000. The same study also found that the burden was highest in children 5-14 years of age (17.3/100,000)⁸². In a separate study utilizing TBE mandatory reporting data from the ECDC, DALYS due to TBE were estimated as 0.69 (0.65-0.74)/100,000 population throughout Europe based on a mean disease incidence of 3.00/100,000⁸³. These results are variable, and difficult to compare to the situation in Switzerland, however, the majority of the burden seems to be due to persistent neurological sequelae associated with the disease.

Impacts on Career, Family and Community

Mild to moderate sequelae from TBE infection can have lasting impacts on the work and career of an affected individual. In cases of severe, permanent sequelae, affected individuals may no longer be able to participate in the workforce in any capacity. In a Slovenian study, the indirect costs per year due to absence from work resulting from TBE sequelae assumed individuals with mild sequelae could eventually work full-time, those with moderate sequelae at 40% and those with severe sequelae remained permanently out of the work force⁸⁸. To our knowledge, no such data systematically evaluating the reduction in working hours due to TBE sequelae are currently available and no such cost calculations have been conducted for Switzerland.

Little information is available regarding the impact of TBE on the families of affected individuals. In some cases, individuals may require long-term, at-home care which may be administered by a family member – perhaps impacting their career and/or well-being. These impacts, however, have not been systematically evaluated. Similarly, to our knowledge, no data are available on the impacts of TBE on community stress in Switzerland or elsewhere.

1.8. The economic impact of the disease, including direct and indirect costs for patients and families, the use of health services, the costs of the health system and the loss of productivity.

KEY POINTS

<p>Direct Costs of TBE</p>	<p>Direct costs of TBE disease include costs for physicians’ visits, hospitalization and ICU treatment during acute disease; Further physician’s visits, rehabilitation and institutional care account for direct costs of TBE sequelae; We roughly estimate the direct cost of hospitalization alone due to acute TBE (not accounting for sequelae) to be over 8,150,000 CHF annually</p>
<p>Indirect Costs of TBE</p>	<p>Indirect costs associated with TBE include absence from work during acute infection or absence from work/loss of productivity due to persistent sequelae; We roughly estimate indirect costs of acute TBE illness due to lost work by affected individuals in excess of 3,100,000 CHF annually</p>

Direct Costs of TBE Infection and Health Care Usage

Direct costs of TBE disease include costs for physicians' visits and hospitalization in the case of CNS-stage disease. The number of physicians' visits in the first stage of disease is not known and is further difficult to estimate as approximately 30% of clinical cases are limited to a single stage of influenza-like illness. In Switzerland, between 71 and 75% of reported TBE cases resulted in hospitalization³³⁻³⁵. Duration of hospitalization ranged from 1-40 days with reported medians of 8-9 days^{33,34}. Among cases of CNS disease (which were 86% of clinical cases), meningitis occurred in 19-49% of TBE cases, meningoencephalitis in 43-59% of cases and meningoencephalomyelitis/radiculitis in 5-7%³³⁻³⁵. Illness was considered "severe" in 63% of cases and death occurred in approximately 1% of cases.

Table 1.8.1 Clinical Manifestations of TBE in Switzerland

Study	Years	Cases	Hospitalization/ Duration	Meningitis	Meningo- encephalitis	Meningo- encephalomyelitis/ Radiculitis	Death	Vaccine Failure?
Lamli ³⁶ 2000	1987- 1996	57	N.D.	49%	43%	7%	N.D.	N.D.
Zimmermann ³³ 2005	1999- 2004	584	71% 8 (1-40) days	24%	49%	6%	1%	N.D.
Altpeter ³⁴ 2013	2008- 2011	507	73%	19%	59%	5%	1%	N.D.
Schuler ³⁵ 2014	2005- 2011	1055	75% 9 (5-11) days	N.D.	63%		0.9%	3%

It is unclear from these studies, however, how duration of hospitalization varied based on disease symptoms/severity though these data could be estimated from an analysis of Swiss TBE mandatory reporting data. In studies from Germany, average hospital stays based on disease severity ranged roughly from 10 days (range 5-38) for meningitis, 15 days (range 5-40) for meningoencephalitis and 70 days (range 5-400) for cases of meningoencephalomyelitis^{45,78}. In addition, average days in intensive care for meningoencephalitis and meningoencephalomyelitis were 7 (range 4-10) and 30 days (range 5-400), respectively. Based on these values we roughly estimate the annual cost of hospitalization in Switzerland due to acute TBE disease as 8,150,000 CHF. Details for this estimate are outlined below:

Table 1.8.2 Estimation of Annual Cost of Hospitalization due to Acute TBE in Switzerland

Average Annual Number TBE Cases (2009-2018)		176 ⁴⁹
Type of Disease (Fraction of Total Cases)		
Estimated Case Type Distribution (Average # Cases Above*Type Fraction)		
Meningitis	0.4 ^{33,34,36,78}	70
Meningoencephalitis	0.55 ^{33,34,36,78}	97
Meningoencephalomyelitis	0.05 ^{33,34,36,78}	9
Sum		176

Average Length of Hospitalization (Days)		Average Hospital Days per Case Type (Estimated Case Type Distribution*Length of Hospitalization)
Meningitis	10 ^{45,78}	704
Meningoencephalitis	15 ^{45,78}	1452
Meningoencephalomyelitis	70 ^{45,78}	616
Sum		2772
Average Length of Intensive Care (Days)		Average Intensive Care Days per Case Type (Estimated Case Type Distribution*Length of Intensive Care)
Meningoencephalitis	7 ^{45,78}	678
Meningoencephalomyelitis	30 ^{45,78}	264
Sum		942
Average Daily Cost of Care (CHF)		Average Cost of Care (Average Hospital OR Intensive Care Days*Average Daily Cost of Care)
Hospitalization	1750 ^{89,90}	4851000
Intensive Care Unit	3509 ^{89,91}	3304074
Estimated Total Cost of Hospitalization for Acute TBE (CHF)		8155074

Further direct costs of TBE disease include subsequent physicians' visits, physiotherapy and, in some cases, full-time institutional or at home care, due to persistent disease sequelae. Such data are not available for Switzerland and, to our knowledge, have not been recently studied for TBE elsewhere.

Indirect Costs of TBE Infection

Indirect costs associated with TBE include absence from work resulting from physician's visits and hospitalization during acute infection or due to persistent sequelae. Also included would be loss of productivity due to persistent sequelae. There is a paucity of published information detailing indirect costs due to TBE. In a Swiss study of 57 patients, lost work time due to acute TBE infection was found to be approximately 7.5 weeks (± 8.6 , range 0-40 weeks). The average restriction in normal activities was 23 weeks (± 39.8 , 0-208 weeks)³⁶. Based on these values and considering TBE cases in individuals of working age (here we assumed 20-65) we roughly estimated that indirect costs of acute TBE illness due to lost work by affected individuals exceeds 3,100,000 CHF annually.

Regarding indirect costs associated with long-term sequelae due to previous TBE infection, a Slovenian study evaluating the cost-effectiveness of vaccination estimated that individuals with mild sequelae could eventually work full-time, those with moderate sequelae at 40% and those with severe sequelae remained permanently out of the work force⁸⁸. Costs of lost work for family members of affected individuals, during acute illness or as acting as a long-term caretaker of individuals with severe sequelae, have not been systematically evaluated.

Cost-effectiveness projections have generally estimated vaccination against TBE to be cost-effective, mainly due to high indirect costs associated with neurological sequelae of the disease including reduced ability or inability to work due to moderate sequelae as well as institutional care costs associated with severe sequelae^{42,88,92}. However, a French study found that vaccination was not cost-effective in troops stationed for a limited time in a TBE-endemic area^{93,94}.

Table 1.8.3 Estimation of Annual Indirect Costs for Loss of Work due to Acute TBE in Switzerland

Average Annual Number TBE Cases in Individuals 20-64 Years of Age (2009-2018)		113.5⁴⁹
Average Time Away from Work (weeks)		
Average Time Away from Work (weeks)		Lost Work Time/Year due to Acute Illness (Average Time Away*Average Annual # Cases in Working-age Individuals)
7.5 ³⁶		851
Sum		851
Average Reduction in Working Ability		
Average Reduction in Working Ability		Lost Work Time/Year due to Reduced Ability (Weeks of Reduction*Average Annual # Cases*%Reduction)
Weeks of Reduction	23.1 ³⁶	1310.925
Percentage Reduction	0.5 ⁸⁸	
Sum		1310.925
Median Income (CHF)		
Median Income (CHF)		Median Income lost due to Acute Illness (Lost Work Time in Weeks*Median Gross Weekly Income)
Median Gross Monthly Income	6235 ⁹⁵	1224818
Median Gross Weekly Income	1438.85 ⁹⁵	
Sum		1,224,818
Median Income (CHF)		
Median Income (CHF)		Median Income lost due to Reduced Work Ability Following Acute Illness
Median Gross Monthly Income	6235 ⁹⁵	1886219
Median Gross Weekly Income	1438.85 ⁹⁵	
Sum		1,886,219
Estimated Total Lost Income Due to Acute TBE Illness (CHF)		3,111,037

Question 2: Do the properties of the vaccine allow for an effective vaccination recommendation?

2.1. Type and properties of the immunogen (e.g., live or inactivated vaccine, attenuated, absorbed or unabsorbed, viral or bacterial vaccine).

Two vaccines are currently available in Europe and Switzerland: FSME-Immun (Pfizer) and Encepur N (GlaxoSmithKline). Both are inactivated whole-virus formulations based on viral strains propagated in chick embryo fibroblasts and inactivated with formaldehyde. FSME-Immun is based on the TBE European subtype Neudoerfl strain (2.4ug total protein per dose) and is indicated for individuals from 16 years of age while Encepur N is based on the TBE European subtype K23 strain (1.5ug total protein per dose) and is indicated for individuals from 12 years of age. Both vaccines include aluminum hydroxide as an adsorbent (see the following links).

FSME-Immun: <https://compendium.ch/product/1364944-fsme-immun-cc-inj-susp-sep-nadel>

Encepur N: <https://compendium.ch/product/105785-encepur-n-inj-susp>

Both vaccines also have identical formulations for children but with reduced total viral protein per dose: FSME-Immun Junior (1.2ug total protein per dose), indicated from children from 1 to 15 years of age and Encepur N K (0.75ug total protein per dose), indicated from children from 1 to 11 years of age (see the following links).

FSME-Immun Jr: <https://compendium.ch/product/1364943-fsme-immun-junior-inj-susp-sep-nad>

Encepur N K: <https://compendium.ch/product/105793-encepur-n-inj-susp-kind>

2.2. Approval of the vaccine and availability in Switzerland.

FSME-Immun, FSME-Immun Junior, Encepur N and Encepur N K are all approved for use and currently available in Switzerland (<https://www.meineimpfungen.ch/>).

2.3. Time of administration, number of doses, combination with other vaccines.

Both FSME-Immune and Encepur N can be administered by conventional or accelerated schedules. Each schedule consists of 3 doses in a primary series followed by a first booster after 3 years (in the Encepur N accelerated schedule the first booster is 12-18 months) and regular boosters every 5 years thereafter (recommended every 3 years in individuals over 50 for Encepur N and over 60 for FSME-Immun). In Switzerland, boosters (the first and all subsequent) are recommended every 10 years. FSME-Immun Junior and Encepur N K are administered according to the same schedule as the adult vaccine (attached product sheets).

Conventional Immunization Schedule

Vaccine	1 st Dose	2 nd Dose	3 rd Dose	1 st Booster	Further Boosters
FSME-Immun	Day 0	1-3 months after 1 st dose	5-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years for <60, every 3 years for ≥60
FSME-Immun Junior	Day 0	1-3 months after 1 st dose	5-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years
Encepur N	Day 0	14 days-3 months after 1 st dose	9-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years for ≤49, every 3 years for >49
Encepur N K	Day 0	14 days-3 months after 1 st dose	9-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years

Accelerated Immunization Schedule

Vaccine	1 st Dose	2 nd Dose	3 rd Dose	1 st Booster	Further Boosters
FSME-Immun	Day 0	14 days after 1 st dose	5-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years for <60, every 3 years for ≥60
FSME-Immun Junior	Day 0	14 days after 1 st dose	5-12 months after 2 nd dose	3 years after 3 rd dose of primary series	Every 5 years
Encepur N	Day 0	7 days after 1 st dose	21 days after 1 st dose	12-18 months after 3 rd dose of primary series	Every 5 years for ≤49, every 3 years for >49
Encepur N Kinder	Day 0	7 days after 1 st dose	21 days after 1 st dose	12-18 months after 3 rd dose of primary series	Every 5 years

Both FSME-Immune and Encepur N are not typically administered in combination with other vaccines but there are no contraindications if multiple vaccinations are necessary.

2.4. Immunogenicity and persistence of immunity in different populations.

KEY POINTS

Adults	Seroconversion for Encepur N and FSME-Immun is similar ranging from 92-100%; Seroconversion rates are similar with the accelerated and conventional schedules; The two vaccines can be used interchangeably in most cases; Manufacturers' recommendations for both vaccines include a booster 3 years after completion of primary vaccination, followed by boosters every 5 years (3 years for 50 and over for Encepur N and 60 and older for FSME-Immun); In Switzerland a booster is recommended every 10 years after the primary series
Children	Seroconversion rates are similar to those of adults for both vaccines; Seroconversion rates near 100% even in children from 1 year of age

Elderly Adults	The antibody response after both primary vaccination and boosters is lower in adults 50-60+ compared to younger adults and children
Immunocompromised	Primary vaccination appears to be less effective in immunosuppressed patients though studies are limited
Irregular Vaccination	Irregular timing of vaccination can lead to inadequate protection; A single catch-up dose can reestablish protection even after prolonged periods;

Primary Immunization

Adults

Both Encepur N and FSME-Immun are highly immunogenic. The generation of neutralizing antibodies following vaccination is viewed as an indicator of protection against TBEV⁴⁸. Following a completed primary immunization series, seroconversion rates for both vaccines are similar and range from 92-100% based on several studies^{48,96-105}. Seroconversion rates are similar with the accelerated immunization schedule compared to the conventional schedule^{99,101,104-108}. However, responses may not be as durable with the accelerated schedule as antibody titers have been shown to decline more rapidly compared to with the conventional schedule^{101,106}.

Data support that the vaccines can be used interchangeably in both adults and children in most cases^{100,103,105,109-111}. However, there are no data confirming the immunogenicity of switching vaccines between the first and second priming doses, nor for a switch from Encepur N to FSME-Immun to complete the accelerated schedule. In general, it is preferred to use the same vaccine for all priming doses as the viral strains used to prepare each vaccine are known to be antigenically distinct.

Children

Seroconversion rates for children (up to age 15 based on manufacturer's recommendations) are similar to those of adults for both Encepur N and FSME-Immun^{96,97,101,105,112,113}. Seroconversion rates near 100% even in children from 1 year of age. Studies in children (aged 1-15 years) demonstrated high protection and antibody persistence (94-100% seroprotectivity) following primary vaccination of three doses of Encepur N Kinder. Adequate seroprotectivity levels were found to persist for at least five years in children, aged 5-15 years, after primary vaccination with Encepur N Kinder and in children, aged 1-15 years, after primary vaccination with FSME-Immun Junior. Furthermore, studies demonstrated adequate and comparable immunogenicity in all the paediatric age groups (1-3 years, 1-5 years, 4-6 years, 7-11 years, and 12-15 years).

Elderly Adults

The antibody response following TBE vaccination is generally lower in elderly adults (50-60+) compared to younger adults and children¹¹⁴⁻¹¹⁶. Following primary vaccination, one study found that seropositivity declined to 65.5-70.9% in those from 51-67 after 2-3 years compared to 88.7-92.3% in 18-50 year olds¹¹⁷. Furthermore, older adults have reduced antibody

persistence and increased rates of vaccine failure compared to younger adults¹¹⁸⁻¹²¹. With regard to the first two doses of the primary vaccination schedule, vaccination of persons aged > 60 years resulted in inadequate protection after two doses. This implies that elderly persons would be thus be vulnerable to infection following bites of infected ticks during their first tick season following their first two doses of primary vaccination. The assumption of the current recommendations that two doses will adequately protect all for the interim period until a third dose can be administered, does not appear to hold true for the elderly.

Immunosuppressed Individuals

There is little data on the immunogenicity of TBE vaccines in immunosuppressed patients. A study of rheumatoid arthritis patients treated with Tumor Necrosis Factor inhibitor and/or methotrexate found a 36-39% seroconversion in patients compared to 79-87% in controls¹²². In a study of heart transplant patients under cyclosporine treatment, seroconversion rates were significantly reduced compared to control patients¹²³ supporting the conclusion that immune responses are reduced, though further studies should be undertaken.

Accelerated Vaccination Schedule

Both conventional and accelerated three-dose primary vaccination schedules are available for both vaccines (see above tables). In general, the use of the conventional schedule has demonstrated higher seroprotectivity rates prior to the booster vaccination (fourth dose), compared to the accelerated schedule. However, follow up studies on long-term immunity (after the booster fourth vaccination) have demonstrated that both vaccination schedules were satisfactory in terms of adequate immunogenicity. The conclusion is that the conventional primary vaccination schedule is preferred but the accelerated schedule can be considered if an immune response is required within a short time-frame for certain risk groups such as travellers or persons about to undergo immunosuppression treatment.

Irregular Vaccination

Irregular timing of vaccination schedules can lead to inadequate protection. However, protection can be reestablished through administration of a single catch up dose, independent of the interval since previous vaccination - up to 20 years in some cases^{110,124,125}. It should be noted, however, that in such cases individuals are seronegative (and, therefore, not protected) prior to the catch up immunization.

Boosters and Persistence of Immune Memory

Adults

Manufacturers' recommendations for both vaccines include a first booster 3 years after completion of the primary vaccination series. Subsequent boosters are recommended every 5 years for adults under 50 (Encepur N) to 60 (FSME-Immun). In contrast, Switzerland currently recommends a primary series of 3 immunizations (as per manufacturers' recommendations) but recommends boosters only every 10 years, rather than an initial 3-year booster, and subsequent boosters every 3-5 years thereafter.

Studies evaluating the persistence of serum anti-TBEV antibodies following primary immunization have demonstrated that titers decline at a slower rate after at least one booster and that protective titer levels can be subsequently maintained up to 10 years or more^{108,116,117,124,126-134}. In one study seropositivity 2-3 years after primary vaccination declined to 88.7-92.3% in 18-50 year olds¹¹⁷. Another study found that only 51% of individuals with just primary vaccination had titers considered to be protective 8 or more years later¹²⁴. Whether Switzerland’s recommendation for 10 year boosters impacts population-level protection against TBEV is unclear. Studies evaluating seropersistence of anti-TBEV antibodies up to 10 years post primary immunization in the absence of a booster may be warranted.

Children

In two studies specifically evaluating the persistence of anti-TBEV antibody titers following primary vaccination in childhood, nearly all children (98-100%) were protected up to 5 years after their last primary vaccination (rapid schedule with a first booster¹⁰⁴ and conventional schedule without a first booster¹³³). However, seropersistence was substantially lower (65-70%) in children receiving a “mixed course” with two doses of FSME-Immun Junior followed by a third dose of Encepur N Kinder¹³³, supporting the consistent use of a single vaccine type to complete the primary series. The studies included individuals from 1-15 years of age and demonstrate durable seropersistence following TBE vaccination in early life. After booster vaccination (fourth dose), long-term, good seroprotectivity levels were found for Encepur N Kinder lasting for up to five years and for FSME-Immun lasting up to 10 years.

Table 2.4.1 Persistence of anti-TBEV Antibodies after Vaccination in Childhood

Study	Age	Vaccination	Methods	Results
Wittermann 2008¹⁰⁴	Pediatric (1-11)	Booster	TBE antibody persistence was measured after 3 or 5 years by virus neutralization test and anti-TBE IgG ELISA in 335 children 1–11 years who received primary TBE vaccination according to the rapid schedule (Days 0, 7, and 21) plus a booster 12–18 months later	275 of 278 (99%) subjects and all 190 (100%) subjects had NT titers ≥ 10 after 3 or 5 years. 275 of 278 (99%) and 188 of 190 (99%) subjects tested positive by ELISA after 3 or 5 years
Wittermann 2015¹³³	Pediatric (5-15)	Booster	TBE antibody persistence was measured after 3 or 5 years by virus neutralization test and anti-TBE IgG ELISA in 267 children 5-15 years in four groups: two groups previously primed with three doses of Encepur N Kinder (conventional/rapid schedule); and two groups previously primed with two doses of FSME-IMMUN Junior followed by a third dose of Encepur N Kinder (conventional/rapid schedule)	98–100% of children in the Encepur N Kinder groups had NT titers ≥ 10 up to 5 years after their last primary vaccination, irrespective of schedule. Only 65–70% of subjects in the FSME-IMMUN® Junior groups (mixed series) had NT titers ≥ 10 after 3 years

Elderly Adults

Similar to primary immunization, antibody responses following TBE booster immunization are reduced in older (50+ year old), compared to younger, adults. Antibody responses following

booster are of a lesser magnitude with age^{114,115,125,130,131,135}. Furthermore, the duration of booster responses is less in elderly adults^{114,116,128,130}.

In a series of studies evaluating anti-TBEV antibody seropersistence in adults up to 10 years post-primary immunization with a first booster it was observed that seropositivity began to drop approximately 4 years after the first booster^{130,131}. After 5-6 years seroprotection rates for those below 60 were 96 and 94%, respectively while rates were 89 and 86% for those 60+ years¹³¹. After 8-10 years 77-89% of adults under the age of 50 had seroprotective antibody levels while only 66-74% of those over 50 were seropositive¹¹⁶. These findings suggest that the length of booster intervals should be carefully considered to ensure durable protection, especially with increasing age.

Table 2.4.2 Persistence of anti-TBEV Antibodies after Vaccination in Elderly Adults

Study	Age	Vaccination	Methods	Results
Beran 2004¹³⁵	≥18 years	Booster	148 subjects received primary immunization (rapid schedule) and a first booster 15 months later. A second booster (Encepur) was administered 36 months after the first booster and response was assessed by Anti-TBE IgG ELISA	Tendency for higher pre- and post-booster GMTs for the subjects aged 18 to 49 years compared to the subjects > 50 years
Rendi-Wagner 2004¹²⁸	≥18 years	Booster	430 subjects who had received complete primary tick-borne encephalitis (TBE) immunization (and additional regular boosters) more than 3 years after primary or booster TBE immunization were assessed for anti-TBEV antibody seropersistence by ELISA and NT	GMTs were 144 and 44 for the 18–49- and 50-year-old subjects, respectively one year post vaccination. One percent of subjects aged 18–49 years, and 6% of subjects aged 50 years were ELISA-negative. None of these ELISA-seronegative/borderline subjects of the age group 18–49 years and 60% of those aged ≥50 years had received additional booster immunizations after the primary course. 3-5 years post vaccination NT GMTs for the 18–49-year olds was 178 and for subjects aged ≥50 years the GMT was 52. Similar differences were obtained by ELISA. 6-7 years post vaccination NT the GMTs for the 18–49-year olds was 135 and for subjects ≥50 years the GMT was 43. 8 or more years post vaccination NT the GMT for the 18–49-year olds was 108 and for subjects aged ≥50 years the GMT was 23.
Hainz 2005¹¹⁴	18–93 years	Booster	734 adults vaccinated less than 10 years prior for tetanus or less than 3 years prior for TBE were assessed for TT or TBE-specific antibodies by ELISA	Both time of last vaccination and age had significant effects on tetanus and TBE titers. A decline in post-vaccination antibody concentrations with age sets in at 40 for tetanus and is observed throughout adult life for TBE. Persons over 60 years of age frequently do not have protective antibody concentrations.

Rendi-Wagner 2007 ¹³⁰	18–84 years	Booster	195 and 240 subjects were evaluated for immunity 2 and 3 years after TBE primary immunization (schedule 0-1-(9-12), FSME-Immun) and booster vaccination (Encepur N). Antibody concentrations were measured by NT and ELISA.	Protective TBE NT antibody titers observed in 96% (187/195) of the subjects 2 years and 97% (232/240) 3 years post-booster. Titers of subjects <50 years of age (year 2: GMT-NT 87.2; 95% CI: 70.0–108.5; year 3: GMT-NT 87.6; 95%CI: 69.8–110.0) were significantly higher than titers of persons ≥50 years of age (year 2: GMT-NT 49.5; 95% CI: 42.0–58.2; year 3: GMT-NT 45.9; 95%CI: 38.5–54.7).
Paulke-Korinek 2009 ¹³¹	18–84 years	Booster	225 and 195 subjects were evaluated for immunity 5 and 6 years after TBE primary immunization (schedule 0-1-(9-12), FSME-Immun) and booster vaccination (Encepur N). Antibody concentrations were measured by NT and ELISA.	Neutralizing antibody titers ≥1:10 were present in 86–96% depending on age, with lower percentages in participants >60 years. Up to 6 years after the booster vaccination NT titers <10 (not protective) were observed in 17 subjects (5.1% of participants) 8 of them were above 60 years of age. Seropositivity (NT≥1:2) was found in all participants at all timepoints. Seroprotection rates for below 60 years of age 5 and 6 years after the booster vaccination were 96 and 94%, respectively. In subjects 60+ years SPRs were 89 and 86% at 5 and 6 years, respectively
Weinberger 2010 ¹¹⁵	20–29 and ≥50 years	Booster	79 subjects in the age groups <30, 50–59, 60–69, and >69 years in whom the last vaccination against TBE dated back 5–7 years (<60 years) or 3–7 years (>60 years) received a single booster dose of FSME-Immun and antibody concentrations were determined after 28 days by NT and ELISA	Pre-vaccination antibody concentrations were highest in the young control group and significantly lower in all other age groups. Antibody concentrations were significantly lower in persons, in whom the last vaccination dated back 5–7 years compared to 3–4 years. Antibody titers increased significantly after booster vaccination in all age groups but were higher in those 20–29 years compared to the three older age groups. There was no difference between those 50–59 and older.
Paulke-Korinek 2013 ¹¹⁶	18–84 years	Booster	178 and 183 subjects were evaluated for immunity 8 and 10 years after TBE primary immunization (schedule 0-1-(9-12), FSME-Immun) and booster vaccination (Encepur N). Antibody concentrations were measured by NT and ELISA.	Seroprotection rates 8 (<i>n</i> = 178) and 10 years (<i>n</i> = 183) after the last booster were 86.8% and 77.3% according to NT titers. In subjects 50+ years, antibody titers were significantly lower compared to subjects younger than 50 years. GMTs at year 8 were 72.1, 25.5 and 38.7 in <50, 50–<60 and greater than 60, respectively. GMTs at year 10 were 51.6, 22.0 and 24.7 in the same groups.
Schösser 2014 ¹²⁵	≥6 years	Booster	In 1115 adults (age ≥16 years) and 125 children (age 6–15 years) with irregular TBE vaccination histories a single catch-up dose of FSME-Immun was administered and antibody responses evaluated 3–12 weeks later by ELISA	Seroprotection rates in response to catch-up vaccination were 99–100.0% for children, 94–100% for young adults, and 93–98% for the elderly, irrespective of the number of previous TBE vaccinations

2.5. Short and long-term individual efficacy of the vaccine, including mitigating the clinical picture and mortality risks.

KEY POINTS

Vaccine Effectiveness	Vaccine effectiveness is estimated to be between 96 and 99%
Vaccine Failure	A study of TBE cases in Switzerland estimated vaccine failure at 3%; Other studies have shown vaccine failure to be more common with age
Disease Prevention	In Austria, where approximately 88% of the population has received at least one dose of TBE vaccine it was estimated that vaccination prevented 2600 illnesses and 20 deaths between 2000 and 2006

Vaccine Effectiveness

In Austria, which has a relatively high degree of TBE vaccination coverage (88% of individuals have received at least one vaccine and 58% vaccinated according to the licensed schedule), field effectiveness was estimated to be between 96 and nearly 99% in regularly vaccinated individuals^{102,136,137}. In irregularly vaccinated individuals vaccine effectiveness was determined to be 91.3-96.4%, demonstrating the importance of adhering to a regular vaccination schedule^{102,137}. Vaccine effectiveness is similar in adults and children. Such data has not yet been determined for Switzerland.

Vaccine Failure

Vaccine failures are uncommon but do occur. An EU-wide study found that, among TBE cases, 2.7% of individuals had been previously vaccinated with at least one dose of TBE vaccine¹³⁸. Similarly, in a retrospective study of Swiss TBE cases, the vaccine failure rate was estimated to be approximately 3%³⁵. In studies from Austria, Sweden and Slovenia, a total of 144 cases of vaccine failure were identified accounting for an estimated 1-2% of all laboratory-confirmed TBE cases^{118-121,138}.

Although vaccine effectiveness is lower in irregularly vaccinated individuals, of the 144 Austrian, Swedish and Slovenian cases mentioned, 101 received complete vaccination suggesting there are underlying factors preventing the establishment of protective immune responses following vaccination in these individuals. Consistent with this, those with some history of vaccination, either complete or incomplete appear to experience disease of at least equal severity compared to non-vaccinated individuals^{119,121,136,139-142}.

Age has been associated with increased TBE vaccine failure. In the mentioned Austrian, Swedish and Slovenian studies individuals ranged in age from 6-83 years though more than 70% of these were in patients over the age of 50. Immunosuppression may also contribute to vaccine failure¹³⁹. In a study of vaccine failures in Stockholm, approximately half of individuals had comorbidities impacting the immune system or were on some form of immunosuppressive therapy¹²¹.

Disease Prevention by Vaccination

Few studies have evaluated the number of cases of TBE prevented by vaccination and these focus primarily on Austria, where TBEV is highly endemic and vaccination coverage is high. Based on vaccination coverage (88% of the population had received at least one dose and 58% had received the full primary series) and vaccine effectiveness (near 99%), a comparison of the number of cases in Austria and neighboring Czech Republic (where vaccination coverage is very low) found an estimated 2800 cases of TBE and 20 deaths had been prevented in Austria between the years of 2000 and 2006^{102,136}.

2.6. Impact of the vaccine on the transmission of the pathogens (e.g., decrease in carrier rate, proliferation of other germs, resistance to anti-infective agents).

Humans are not reservoir hosts for TBEV and do not carry the pathogen. There is no evidence that vaccination against TBEV impacts the proliferation of other microbial organisms, nor is it thought to convey or promote resistance to anti-microbial agents.

Vaccination against the European subtype of TBEV appears to provide protection against the Far-Eastern and Siberian subtypes¹⁴³⁻¹⁴⁶.

2.7. Short- and long-term efficacy in the population (e.g., effect on reducing the burden of disease, including herd immunity).

Details on seropersistence and vaccine effectiveness can be found in sections 2.5 and 2.6.

As human to human transmission of TBE does not occur, and there are multiple animal reservoirs for the virus, there is no herd-level immune protection conveyed by large-scale vaccination.

2.8. Safety: rate and severity of unwanted side effects, contraindications, precautions.

Both Encepur N and FSME-Immun have good safety profiles and are well tolerated in both adults (>18 years of age) and children (aged 1-17 years)¹⁰³. Adverse events are rare and both vaccines are considered safe. In adults, the most common side effect is pain at the injection site ($\geq 1/10$). Other common side effects include headache, fatigue, myalgia, arthralgia (<1:10 to 1:100). Rare reactions (<1:100 to 1:1000) include lymphadenopathy, vomiting, and very rare side effects (<1:1000 to 1:10,000) include stomach pain, dizziness, diarrhea, urticaria, dyspnea and granulomas at the injection site. Other severe side effects which have been documented, but occur with unknown frequency include aggravation of Herpes Zoster, aggravation of autoimmune disease, anaphylactic reaction and Guillain-Barre syndrome, reviewed in¹⁰³ (attached product inserts). In 12 out of 14 investigated studies analysing the severity of adverse events, no serious adverse event was recorded. Most of the vaccine studies had a small sample size and were not powered to detect rare or serious adverse

events. One 5-year, follow up, post-booster study reported serious events in 5% of the 313 individuals receiving the booster dose. These serious adverse events included deaths, glioblastoma and myocardial infarction and were not considered vaccine-related by the investigators.

In children, similar side effects have been reported, however, fever is more common. Local, injection site reactions are most frequent at a rate of 2-36%, showing lower rates in younger children. In children from 1-2 years a fever of 38-39°C occurs in very often ($\geq 1/10$) following the first vaccination. This is less common in children from 3-15 years ($< 1:10$ to $1:100$, 0-9.2%). In addition, the occurrence of fever in 1-2 year old children is substantially lower following the second and third vaccinations compared to the first (approximately 15% versus 30% for FSME-Immun), reviewed in¹⁰³ (attached product inserts). Two cases of anaphylaxis in children (below 18 years of age) were reported in Germany after TBE vaccination (one after the inactivated TBE vaccine strain K23 and one after an unspecified TBE vaccine).

Suspected adverse events following immunization, including TBE vaccination, in Switzerland are reported via Swissmedic and vaccinovigilance reports are published annually. In the 5 year period from 2012 through 2016, 16 adverse events were reported (4 in 2016, 5 in 2015, 1 in 2014, 5 in 2013 and 1 in 2012). A retrospective analysis of Swiss surveillance for adverse events following immunization reported that the incidence of serious adverse events following TBE-vaccination was 2.3 (95% CI 1.4 -3.5) per 100,000 distributed vaccines. In the same report, 19 (26%) of the 73 registered TBE-vaccine adverse events in the period (1991 to 2001) in Switzerland were serious.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vaccinovigilance.html>

Table 2.8.1 Adverse Events Following TBE Vaccination Reported in Switzerland (2012-2016)

Year	Case(s) and Outcome(s)
2016	One case of 'noninfectious myelitis' in a 33-year-old male, following the administration of tick-borne encephalitis vaccine (outcome 'not recovered')
	One case of 'Guillain-Barré syndrome' in an elderly male patient (exact age not reported), following the administration of tick-borne encephalitis vaccine (outcome 'unknown')
	One case of 'hemiparesis' in a 6-year-old female, following administration of several vaccines: diphtheria vaccine/ pertussis vaccine/ tetanus vaccine and tick-borne encephalitis vaccine (outcome 'recovering')
	One case of 'syncope' in a 6-year-old male following tick-borne encephalitis vaccination (outcome 'recovered')
2015	One case of 'multiple sclerosis' in a 23-year-old female after tick-borne encephalitis vaccine and hepatitis A vaccine (outcome 'not recovered')
	One case of 'optic neuritis' in a 6-year-old female after tick-borne encephalitis vaccination (outcome 'recovering')
	3 cases of 'narcolepsy' following tick-borne encephalitis vaccine: one case in a 19-year-old male (outcome 'unknown' at the time of reporting); one case concerning a 32-year-old male (with outcome reported also as 'unknown'); and one case in a 13-year-old male (outcome reported also as 'unknown'). The authors concluded that TBE vaccination should also be considered as possible trigger for narcolepsy-cataplexy in predisposed individuals. However, to date Swissmedic has received no further reports of narcolepsy following TBE vaccination.

2014	One case of 'encephalitis' in a 33-year old male after tick-borne encephalitis vaccination (outcome 'recovered')
2013	One case of 'meningitis' in an adult male after tick-borne encephalitis vaccine (outcome 'recovered')
	One case of 'myelitis' in a 38 year-old adult male following immunization with Tick-borne encephalitis, DTP vaccines (outcome 'recovered')
	One case of 'hemiparesis and sensory disturbance' in a 18 year-old male following immunization with Tick-borne encephalitis, Tetanus, Diphtheria, Hepatitis A and Hepatitis b vaccines (outcome 'recovered')
	One case of suspected upper motor neuron lesion in a 36 year-old women following tick-borne encephalitis immunization (outcome 'not recovered')
	One case of "Guillain-Barré syndrome' following the immunization against tick-borne encephalitis (outcome 'unknown')
2012	One case of 'hemiparesis' after tick-borne encephalitis vaccine (outcome 'recovered')

The vaccines do not contain polygeline or thiomersal, but do contain traces of formaldehyde, gentamicin and neomycin, and, because they are manufactured using chick embryo fibroblasts, severely egg-allergic individuals may be monitored following vaccine administration. Individuals experiencing acute illness should also avoid being vaccinated.

The WHO considers Encepur N and FSME-Immun safe and efficacious for individuals ≥ 1 year of age⁴⁸.

2.9. Comparison of the relative risks between illness and vaccination.

While TBE is relatively uncommon (an incidence of 4.37 cases/100,000 inhabitants in Switzerland in 2018), disease can be severe and lead to life-long sequelae and death. Overall, both Encepur N and FSME-Immun (and their pediatric formulations) have very good safety profiles and immunogenicity. Mild side effects are common, but few serious side effects and no life-threatening adverse events have been reported, reviewed in^{48,103} (attached product inserts).

While the incidence of TBE in Switzerland is low, approximately 71-75% of cases require hospitalization and 1% result in death³³⁻³⁵. Permanent sequelae of the central nervous system occur in 30-50% of affected individuals and range from mild (20-30%), to moderate (50-60%), to severe (10%). Following vaccination, the risk of temporary, mild side effects occurs in 10% or more of individuals, but there is a low risk of systemic side effects (0.1-1%). No deaths have been attributed to vaccination, reviewed in^{48,103}. A summary of post-marketing pharmacovigilance data found that the rate of serious adverse events following FSME-Immun or Encepur N vaccination was between 1.5 and 2.0/100,000 doses administered. However, these data are not from controlled trials and cannot be causally attributed to vaccination¹⁴⁷.

2.10. Possible interaction with other vaccines.

There is no data to suggest any interference between Encepur N or FSME-Immun and simultaneously administered vaccines. However, this has not been systematically studied and such interactions cannot be ruled out, particularly in the case of including Yellow Fever or Japanese Encephalitis vaccines which protect against related flaviviruses.

Question 3: Can the proposed strategy / s be used to achieve the vaccination recommendation?

3.1. Available recommendations and guidelines for use of the vaccine (e.g., ACIP, WHO, CCMP, AAP, recommendations from other countries, consensus conferences, product monographs).

The manufactures’ guidelines for the administration of the 2 approved TBE vaccines, FSME-Immun and Encepur N (pediatric and adult formulations) are listed above (attached product inserts).

The WHO recommends vaccination in all individuals over the age of 1 living in “highly endemic” areas with an annual incidence of ≥ 5.0 cases/100,000 individuals⁴⁸.

Other European countries with comprehensive recommendations for TBE immunization (vaccination of all individuals over the age of 1 without geographic restriction) include Austria, Estonia, Hungary and Lithuania^{48,126,147,148}. Vaccination coverage is most comprehensive in Austria. Austria further recommends post-exposure vaccination for individuals with a history of at least one vaccine dose. Current recommendations for post-exposure vaccination are reproduced below with data from the Austrian Immunization Plan 2019:

(https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/5/4/7/CH4062/CMS1546865142466/190211_impfplan_oesterreich_2019_web.pdf)

Vaccination History	Interval Between Last Immunization and Tick Bite	Interval Between Tick Bite and Physicians Visit	Recommendation
1 dose	14 or fewer days	Not Relevant	Wait until 4+ weeks after bite then administer the second dose
1 dose	15 days – 1 year	Less than 48 hours	Administer second dose immediately
1 dose	15 days – 1 year	48+ hours	Wait until 4+ weeks after bite then administer the second dose
1 dose	1+ years	Less than 48 hours	Administer second dose immediately
1 dose	1+ years	48+ hours	Wait until 4+ weeks after bite then administer the second dose
2 or more doses			Additional vaccination according to schedule

Several other countries only recommend and/or reimburse vaccination in specific risk groups (farmers, forestry workers, travelers military personnel, etc) or in those that are living in defined TBE-risk areas^{48,126,147,148}.

3.2. Objective of national or international prevention (reduction or control of the disease, elimination or eradication of the pathogen).

The goal of TBE vaccination is the reduction/prevention of TBE disease in humans. Due to the complexity of the viral transmission cycle, elimination or eradication of the pathogen (TBEV) is likely not feasible.

3.3. Strategies for achieving the stated goal (e.g., selective or generalized vaccination, booster vaccination).

In Switzerland, TBE prevention is focused on vaccination of at-risk individuals. Based on the recent increase in disease incidence and the geographic range of disease in the country, the current recommendation is the vaccination of all individuals 6 and over with the exception of those living in the cantons of Geneva or Ticino (www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/fsme). Within Geneva and Ticino individuals are vaccinated only if they have a specific risk of acquiring disease (occupational, travel or leisure activities which increase the risk of exposure to tick bites within risk areas).

In addition to vaccination, individuals are encouraged to protect themselves from tick bites including the use of insect repellents and long clothing. Such measures are also protective against Lyme borreliosis.

3.4. Administration strategies and types of vaccine: Nursing staff or medical profession, private or public, diversity of vaccination centers (e.g., schools, private clinics, health centers, pharmacies).

Two distinct, but analogous vaccines for TBE are available in Switzerland, as outlined above. Both vaccines can be administered by physicians/pediatricians. In cantons which permit the administration of vaccines by pharmacists, adults can also receive TBE vaccines in participating pharmacies (BE, BL, FR, GE, GR, JU, NE, SG, SH, SO, SZ, TG, VD, VS, ZH, TI-with prescription only).

Children may also have the possibility to receive their TBE vaccinations in cantons where vaccination is permitted in schools (AG, AR, BE, BS, FR, GL, GR, NE, NW, SG, SH, SZ, TG, VD, VS, ZH), though this is dependent on cantonal school policy.

3.5. Specific objectives of each strategy for reducing incidence, complications, sequelae, and mortality.

The objective of vaccination against TBEV is to prevent TBE disease incidence, thereby preventing the associated complications, sequelae and mortality. The vaccination strategy aims to target the groups considered to be most at risk.

3.6. Specific operational targets for the vaccination of different target groups.

In all target groups (individuals from age 6+ living in all cantons other than Geneva or Ticino or otherwise with increased risk of exposure due to occupation, travel or leisure activities), the target of vaccination is to reduce the overall disease incidence by the prevention of TBE disease.

Question 4: Is the cost-effectiveness of the strategies acceptable and comparable to other health interventions?

4.1. Cost of the vaccine.

Without insurance the vaccination series (three vaccines) costs approximately 200 CHF.

4.2. The cost of each strategy from a societal perspective, including the direct and indirect costs to families and the healthcare system, and the cost of implementation and process.

Based on the calculations outlined in section 1.8 we roughly estimate the annual cost of hospitalization in Switzerland due to acute TBE disease for all ages as **8,150,000 CHF**. Furthermore, considering TBE cases in individuals of working age (here we assumed 20-65) we roughly estimated that indirect costs of acute TBE illness due solely to lost work by affected individuals exceeds **3,100,000 CHF** annually. In total, we estimate costs due solely to hospitalization and lost work in acutely infected individuals to be in excess of **11,250,000 CHF** annually. This estimation does not take into account other direct or indirect costs of illness.

Based on our data from both studies of childhood immunization rates (children at ages 2, 8 and 16) and TBE vaccination coverage in adults (18-79) we estimate the following rates of vaccination coverage in Switzerland by age group

Table 4.2.1 Estimated Percentage TBE Vaccination Coverage by Age (see section 5.2 – APPROXIMATE VALUES)

1 Dose	2 Doses	3 Doses	Age Group
0 - <5%	0 - <5%	0 - <5%	Children under 6
4-10%	4-10%	2-6%	Children 6-8
10-15%	10-15%	7-12%	Children 9-12
20-25%	20-25%	15-20%	Children 13-17
49%	47%	35%	Adults 18-39
37%	35%	31%	Adults 40-59
37%	36%	32%	Adults 60+

The cost for TBE vaccination is approximately 200 CHF per individual for the primary series of 3 immunizations. Based on current recommendations beginning with primary vaccination at age 6 with boosters every 10 years and assuming a life expectancy of 83 years, an individual would receive 10 vaccinations over his or her lifetime at a cost of 670 CHF (today's currency).

Based on the percentage of the adult population that has received an entire primary series of 3 TBE vaccinations from our study, we estimated the cost to complete the primary TBE series for 100% or 70% of adults 18-79 in Switzerland (taking into account the frequencies of individuals who have received 1 or 2 prior doses). We estimated that the cost to complete primary vaccination for 100% of adults in Switzerland would be approximately **815,000,000 CHF** while the cost to complete primary vaccination for 70% of adults would be approximately **571,000,000 CHF**.

Table 4.2.2 Estimated Cost to Complete TBE Vaccination in Adults (18+) in Switzerland

Age	#Residents	#Unvacc.	Have 1 dose	Have 2 doses	Have 3+ doses	#Needing 1 dose	#Needing 2 doses	#Needing 3 doses	Cost to complete (100%)	Cost to complete (70%)
18-39	2447156	1590651	1199106	1150163	856505	293659	48943	1248050	275,843,424	193,090,397
40-59	2486310	1715554	919935	870209	770756	99452	49726	1566375	326,601,682	228,621,177
60-79	1637178	1113281	605756	589384	523897	65487	16372	1031422	212,865,884	149,006,118
								Total (CHF)	815,310,989	570,717,693

Population data from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/population/effectif-change.assetdetail.9635943.html>

As children under 6 are not currently vaccinated (according to the recommendation) in Switzerland we estimated the cost of a complete primary vaccination series for 100% or 70% of all children 5 and under and for 100% or 70% of all children from ages 2 through 5. We estimate the cost of vaccinating all children from age 1 through 5 to be approximately **87,500,000 CHF (61,300,000 CHF for 70% coverage)**. We estimate the cost of vaccinating children from age 3 through 5 to be approximately **52,300,000 CHF (36,600,000 CHF for 70% coverage)**.

Table 4.2.3 Estimated Cost to Complete TBE Vaccination in Children (up to age 5) in Switzerland

Age	#Residents	Cost 3 Doses 100% Coverage	Cost 3 Doses 70% Coverage	Cost 3 Doses From Age 3 100% Coverage	Cost 3 Doses From Age 3 70% Coverage
0	86168	-	-	-	-
1	87251	17450200	12215140	-	-
2	88804	17760800	12432560	-	-
3	87997	17599400	12319580	17599400	12319580
4	87660	17532000	12272400	17532000	12272400
5	85802	17160400	12012280	17160400	12012280
	Total (CHF)	87,502,800	61,251,960	52,291,800	36,604,260

Population data from: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/population/effectif-change.assetdetail.9635943.html>

4.3. Assessment of the short- and long-term effects of each strategy, including the decline in disease incidence, complications, sequelae, and mortality.

TBE vaccination takes approximately 6 months to complete, however seroprotective antibody levels are already established within weeks of the first immunization suggesting that some degree of protection from disease may occur even shortly after initiation of the vaccination series. However, it is important to note that the immediate effectiveness in disease prevention from a single dose of the vaccine has not been evaluated.

In studies from Austria, where approximately 88% of the population has received at least one TBE vaccine dose, disease incidence among unvaccinated individuals was 5.92/100,000 while incidence among regularly vaccinated individuals was 0.04-0.08/100,000 and 0.21 among irregularly vaccinated individuals receiving the primary series^{102,136,137}. An estimated 4,000

TBE cases and 200 deaths were prevented in Austria from 2000 to 2011 as a result of vaccination^{102,137}.

Prevention of TBE by vaccination also prevents complications, sequelae and mortality associated with disease. In Austria, the field effectiveness of TBE vaccination was estimated to be between 96 and nearly 99% in regularly vaccinated individuals^{102,136,137}. Vaccine failures are uncommon but do occur. The frequency of TBE vaccine failure is estimated to be between 1 and 3% and an estimated 70% of the individuals in these studies had received at least a complete primary series of 3 vaccinations^{35,118-121,138}. Furthermore, age has been associated with increased TBE vaccine failure with an estimated 70% of cases in patients over the age of 50. Immunosuppression may also contribute to vaccine failure¹³⁹. In a study of vaccine failures in Stockholm, approximately half of individuals had comorbidities impacting the immune system or were on some form of immunosuppressive therapy¹²¹. That vaccine failures are relatively rare, confirming seroconversion in the majority of adults is likely not necessary, however, it may make sense in some instances, particularly in older or immunosuppressed individuals with high risk of exposure. Such situations could be evaluated on a case by case basis.

4.4. Social and economic benefits, including the reduction of health care costs, the improvement of life expectancy and the quality of life of individuals, families, careers and communities, as well as productivity gains.

Healthcare costs due to TBE infection in Switzerland have not been reported and are difficult to estimate based on studies from other countries. However, TBE vaccination would be expected to reduce the overall incidence of disease and resulting hospitalization and care due to acute disease as well as physicians' visits, physiotherapy and full-time institutional care resulting from persistent disease sequelae. While estimates for these values have not been recently established for Switzerland they could be, at least in part, obtained from mandatory reporting data and warrant further investigation for use in cost analysis studies for vaccination.

Similarly, indirect costs associated with TBE such as absence from work resulting from hospitalization or persistent sequelae, loss of productivity associated with persistent sequelae or lost work for family members of affected individuals, either during acute illness or as a result of acting as a long-term caretaker of individuals experience severe sequelae have not been systematically evaluated.

4.5. Other indirect benefits (e.g., decrease in microbial resistance).

The vaccines against European TBEV strains (FSME-Immun and Encepur N) also protect against the Far East and Siberian TBE strains which circulate in the Baltic states, Russia and parts of Asia.

4.6. Comparison of the cost-effectiveness of the proposed strategies with that of other curative or preventive interventions in the health sector.

The cost-effectiveness of TBE vaccination in Switzerland has not yet been reported, however studies in Slovakia and Sweden have found that the vaccine is generally cost-effective due to high indirect costs associated neurological sequelae of the disease including reduced ability or inability to work due to moderate sequelae as well as institutional care costs associated with severe sequelae^{42,88}. There are no other healthcare strategies to cure TBE or to otherwise prevent severe disease.

Question 5: Is there an increased demand for a vaccination recommendation? Would a vaccination recommendation meet with high acceptance?

5.1. Perception of the risk and the severity of the disease by the public, afraid of an epidemic.

The trend in public attitudes and awareness toward TBE infection are not clear and there is, to our knowledge, no current literature reporting such information for Switzerland.

In a recent study of TBE vaccination coverage from our group, we found that knowing someone that had been affected by a tick-borne disease and individual risk perception did affect TBE vaccination status. Individuals who reported knowing someone that had suffered health-related problems due to a tick bite were more likely to be vaccinated against TBE compared to those who did not know an affected person (46% who know someone versus 37% who did not know someone). Furthermore, people who perceived their risk of contracting TBE to be high based on the amount of time that they spent in nature were more likely to be vaccinated compared to those who perceived their risk to be low or moderate (78% versus 22 or 50%, respectively for one vaccine dose and 68% versus 14 or 40%, respectively for three vaccine doses). Similarly, people who reported spending frequent time in nature each month in the period between April and October (the period of peak tick exposure) had higher rates of vaccination compared to those who reported relatively little time spent in nature.

Table 5.1.1 Perception of TBE Risk Based on Time Spent in Nature

Perceived Risk Based on Time Spent in Nature	Not Vaccinated	Vaccinated 1 Dose	Less than 3 Doses	Vaccinated 3 Doses
Low	78%	22%	86%	14%
Middle	50%	50%	60%	40%
High	22%	78%	32%	68%

Table 5.1.2 Self-Report of Time Spent in Nature from April to October

Reported Time Spent in Nature from April to October	Not Vaccinated	Vaccinated 1 Dose	Less than 3 Doses	Vaccinated 3 Doses
Almost Never	79%	21%	84%	16%
1-3 Times/Month	71%	29%	79%	21%
4+ Times/Month	55%	45%	64%	36%

5.2. Existence of demand for a recommendation to control or prevent the disease. Acceptance of a vaccination recommendation among the target groups, the general public, health professionals (nurses, the medical profession, public health personnel) and the political authorities.

TBE is well-established as a public health problem and priority. Switzerland is now recognized as a TBE-endemic area and it is clear that there is an increasing trend in total disease incidence as well as the geographic range of reported TBE cases in the country over the last several decades and within the last 10 years, in particular. FSME-Immun and Encepur N, the European TBE vaccines, were licensed and have been in regular use since 1976 and 1991, respectively. Both vaccines are considered safe, immunogenic and highly effective. TBE vaccines are on the WHO's Model List of Essential Medicines and the WHO recommends TBE vaccination for all individuals over the age of 1 that live in "highly endemic" areas with an incidence of 5.0 or more cases per 100,000 inhabitants annually⁴⁸.

A recent study from our group found that 41.7% (40.1-43.3%) of adults in Switzerland had received at least 1 TBE vaccine dose while 32.9% (31.3-34.5%) have received at least a full primary series of 3 vaccinations (see figures 7-9 below). That more than 40% of individuals have been vaccinated for TBE at least once suggests that the public accepts TBE vaccination as important.

Furthermore, federal TBE immunization recommendations are in place for Switzerland, indicating support from both public health personnel and political authorities.

Figure 5.2.1. Children (2, 8, 16) Vaccinated Against TBE with Dose Number (2005-2016)

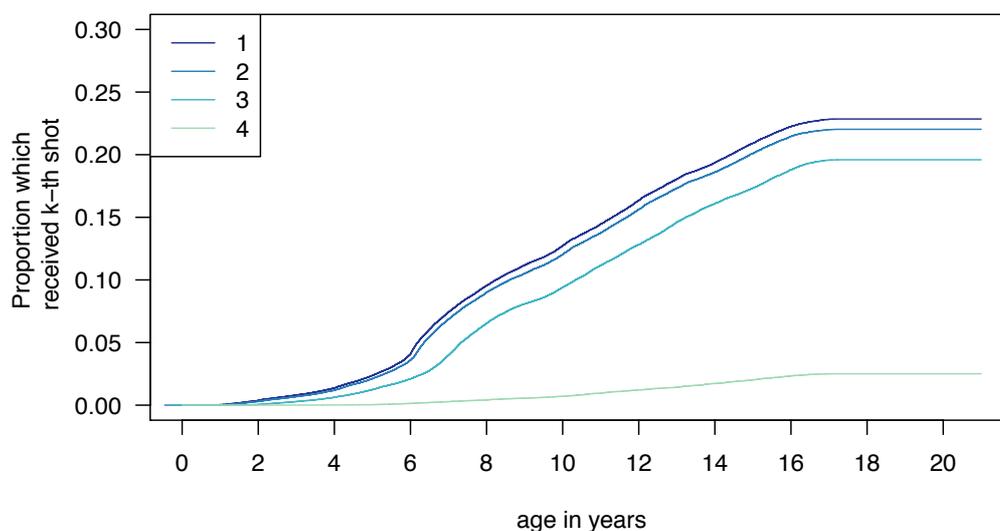


Figure 5.2.2. Proportion of Adults (18-79) with at Least One Dose of TBE Vaccine (2018)

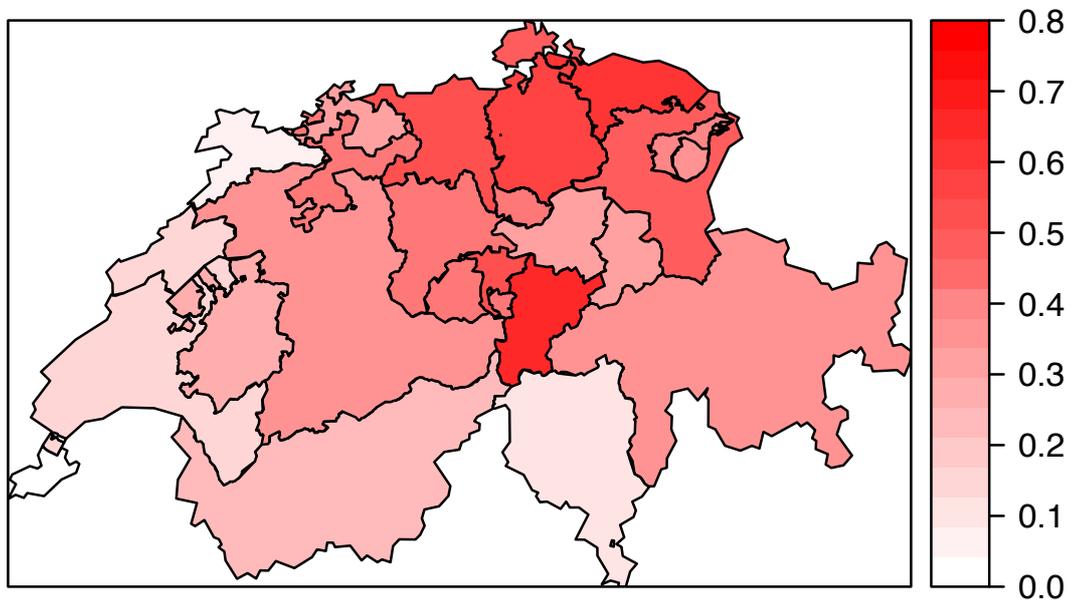


Figure 5.2.3. Proportion of Adults (18-79) with at Least Three Doses of TBE Vaccine (2018)

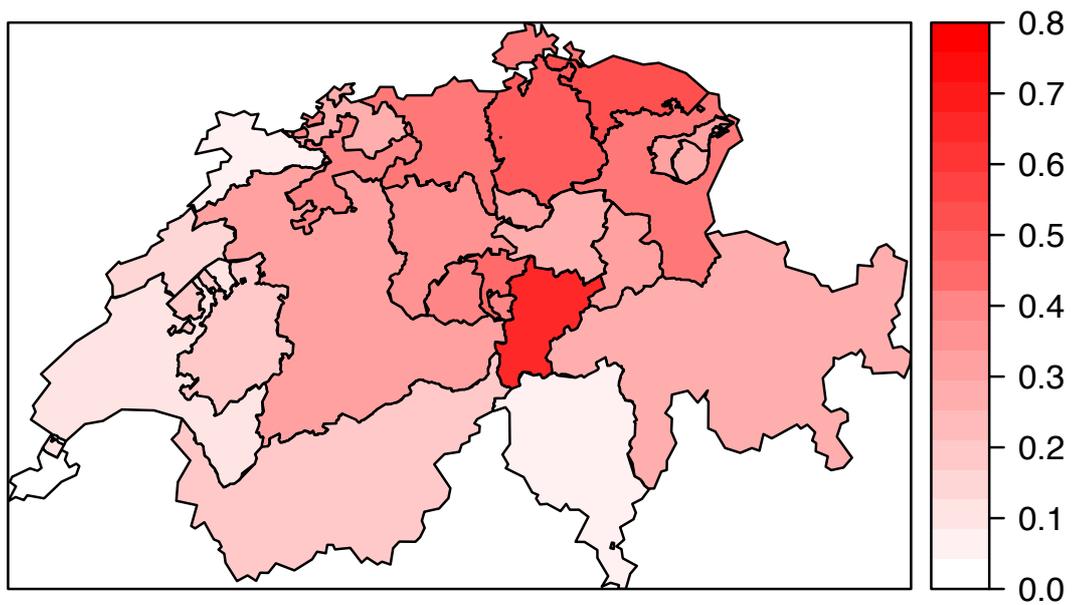


Table 5.2.1 Vaccination Rates by Dose by Canton (2018)

Canton	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Dose 5	Dose 6
AG	55.4% (50.2-60.6%)	54.2% (49.0-59.4%)	42.9% (37.6-48.4%)	12.5% (9.4-16.2%)	3.7% (2.1-6.1%)	2.0% (0.9-3.9%)
AI	29.5% (2.9-75.5%)	29.5% (2.9-75.5%)	11.5% (0.9-39.8%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
AR	30.3% (14.1-51.2%)	28.8% (13.0-49.5%)	25.5% (10.8-45.8%)	7.8% (1.3-23.0%)	2.9% (0.1-16.2%)	0.0% (NA)
BE	41.9% (36.8-47.1%)	40.2% (35.1-45.4%)	32.2% (27.0-37.7%)	11.7% (8.2-16.0%)	3.5% (2.1-5.7%)	1.5% (0.6-3.1%)
BL	37.3% (28.9-46.2%)	34.9% (26.6-44.0%)	27.6% (20.0-36.4%)	5.8% (2.7-10.8%)	2.7% (0.7-6.9%)	0.6% (0.0-3.4%)
BS	37.4% (25.1-51.1%)	36.5% (24.2-50.2%)	29.5% (18.5-42.5%)	6.3% (2.2-13.8%)	2.6% (0.3-9.2%)	1.4% (0.0-7.5%)
FR	41.5% (28.3-55.7%)	37.3% (24.0-52.1%)	23.7% (12.8-37.8%)	3.5% (0.7-10.2%)	1.5% (0.0-8.2%)	1.5% (0.0-8.2%)
GE	1.9% (0.1-9.8%)	1.9% (0.1-9.8%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
GL	37.0% (15.1-63.6%)	37.0% (15.1-63.6%)	37.0% (15.1-63.6%)	23.2% (5.8-51.6%)	11.2% (1.1-36.9%)	11.2% (1.1-36.9%)
GR	37.5% (26.7-49.4%)	37.5% (26.7-49.4%)	23.7% (15.4-33.8%)	3.2% (0.8-8.3%)	1.6% (0.1-6.0%)	0.5% (0.0-2.7%)
JU	11.6% (0.9-40.8%)	11.6% (0.9-40.8%)	11.6% (0.9-40.8%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
LU	44.6% (38.9-50.4%)	42.6% (36.9-48.4%)	34.8% (29.5-40.5%)	6.6% (4.4-9.3%)	2.2% (1.1-4.1%)	0.7% (0.2-1.9%)
NE	21.7% (8.3-41.6%)	21.7% (8.3-41.6%)	21.7% (8.3-41.6%)	0.8% (0.0-4.4%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)

Canton	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Dose 5	Dose 6
NW	53.6% (36.3-70.3%)	53.6% (36.3-70.3%)	49.2% (32.2-66.2%)	11.6% (4.0-24.5%)	1.8% (0.0-10.1%)	1.8% (0.0-10.1%)
OW	51.2% (33.9-68.3%)	47.2% (30.0-64.9%)	41.9% (25.4-59.9%)	17.4% (6.7-34.2%)	2.5% (0.3-9.0%)	1.3% (0.0-7.5%)
SG	56.8% (50.1-63.3%)	52.7% (45.8-59.4%)	47.0% (40.2-53.9%)	11.7% (7.6-16.9%)	2.3% (0.6-5.9%)	0.5% (0.1-1.9%)
SH	55.8% (40.3-70.5%)	55.8% (40.3-70.5%)	47.4% (31.8-63.4%)	17.2% (8.7-29.0%)	8.2% (3.0-17.2%)	5.6% (1.4-14.3%)
SO	45.7% (33.3-58.4%)	45.0% (32.7-57.8%)	41.9% (29.7-54.9%)	11.2% (5.8-19.1%)	2.9% (0.5-8.9%)	1.4% (0.2-5.2%)
SZ	31.1% (21.6-42.0%)	30.3% (20.8-41.1%)	26.6% (17.9-37.0%)	5.3% (2.0-11.1%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
TG	72.3% (65.5-78.4%)	66.5% (58.3-74.0%)	62.6% (54.0-70.6%)	23.5% (17.1-31.0%)	9.8% (5.9-15.1%)	3.0% (1.0-6.9%)
TI	14.3% (11.3-17.7%)	12.1% (9.2-15.5%)	8.4% (5.9-11.5%)	1.8% (0.7-3.7%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
UR	71.0% (48.2-88.0%)	71.0% (48.2-88.0%)	68.4% (45.6-86.2%)	16.6% (2.5-46.1%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
VD	18.4% (13.1-24.8%)	17.7% (12.4-24.0%)	12.5% (8.0-18.2%)	2.5% (0.8-5.6%)	0.5% (0.0-2.9%)	0.0% (NA)
VS	26.6% (16.0-39.6%)	24.6% (14.3-37.6%)	14.3% (7.0-24.9%)	2.5% (0.1-13.0%)	0.0% (NA)	0.0% (NA)
ZG	44.0% (33.0-55.3%)	43.5% (32.5-54.8%)	32.4% (22.6-43.5%)	7.7% (3.4-14.7%)	3.1% (0.8-8.0%)	2.5% (0.5-7.4%)
ZH	60.3% (56.1-64.4%)	58.3% (54.1-62.4%)	50.4% (46.2-54.7%)	16.7% (13.8-20.1%)	5.1% (3.5-7.2%)	3.6% (2.2-5.4%)

5.3. Relative priority over other existing or potential recommendations.

Federal/cantonal TBE immunization recommendations are in place for Switzerland. However, the specific vaccination recommendation is only for individuals aged 6+ living in all cantons with the exceptions of Geneva and Ticino. It is suggested that other individuals be vaccinated only if there is deemed to be an increased risk of exposure to tick bites in TBE-affected areas. It should be noted that, as indicated above, the WHO recommends TBE vaccination for all individuals over the age of 1 living in areas with an annual incidence of $\geq 5.0/100,000$. In 2018, an average incidence of 5 or more was observed in 10 Swiss cantons (Aargau, Appenzell Ausserrhoden, Appenzell Innerrhoden, Bern, Freiburg, Graubünden, Luzern, St. Gallen, Thurgau and Uri). In addition, the number of reported TBE cases and overall incidence in children has been increasing over the last decade, and in the last 4-5 years, in particular, suggesting that extending the recommendation from 6 to a lower age may be appropriate.

Question 6: Can the vaccination recommendation be implemented?

This question is beyond the scope of our systematic review and we are not able to answer this appropriately. However, TBE vaccination is currently recommended in Switzerland indicating that implementation is possible.

6.1. Availability of the vaccine and long-term care.

6.2. Existence of a plan of operation.

6.3. Integration of a new vaccine into the existing vaccination calendar.

6.4. Impact of the strategy (including a booster vaccination) on existing vaccination centers and the other health care sectors (medical profession, long-term facilities, hospitals, specialized facilities ...).

6.5. Accessibility from the point of view of the target population and expected vaccination coverage among the target groups.

6.6. Availability of appropriate documents and consent forms for the population and healthcare providers.

Question 7: Are the different aspects of the recommendation evaluable?

7.1. Availability of information systems to measure the vaccine coverage (including vaccine records) and the vaccine consumption as well as the quality of the vaccination sites.

TBE vaccination should be recorded on the vaccination card or in an online vaccination record platform following administration as for other vaccines. One such platform is meineimpfungen.ch. In Switzerland, vaccination coverage in children is monitored at the ages of 2, 8 and 16 by our group, in collaboration with the cantons and the Federal Office of Public Health. There is, however, no systematic review system in place to monitor TBE vaccination coverage in adults in Switzerland. In 2018 we performed a survey of vaccination cards throughout Switzerland; current TBE vaccine coverage is as follows:

Table 7.1.1 TBE Vaccination Coverage at the National Level - Adults 18-79

At least 1 Dose	At least 2 Doses	At least 3 Doses	At least 4 Doses	At least 5 Doses	At least 6 Doses
41.7% (40.1-43.3%)	39.9% (38.3-41.5%)	32.9% (31.3-34.5%)	9.5% (8.5-10.6%)	2.9% (2.4-3.5%)	1.5% (1.1-1.9%)

7.2. Availability of information systems to control the decline in disease incidence, complications, sequelae and mortality.

In Switzerland, TBE is a disease which requires mandatory reporting to the Federal Office of Public Health. It has been a notifiable disease since 1988. Reporting is based on defined clinical and laboratory criteria. Reporting of a case also includes some information regarding clinical disease (symptoms, length of hospitalization, etc.).

7.3. Availability of information systems to evaluate adverse reactions associated with the administration of the vaccine.

Suspected adverse events following immunization in Switzerland are reported via Swissmedic and vaccinovigilance reports are published annually.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vaccinovigilance.html>

Question 8: Are there any important open questions that have an impact on the implementation of the recommendation?

8.1. Great uncertainties regarding the effects of the vaccine, the impact of the recommendation, or epidemiology.

From our analyses, we felt that the following questions warrant further investigation:

What is the overall cost burden associated with TBE on the Swiss healthcare system?

Would beginning vaccination in early life (from 1 or 3 years of age, for example) improve overall vaccination coverage and prevent additional disease, either early in life, or later in life?

Is a TBE vaccination program cost-effective in all cantons and from what age? At what incidence level and age does vaccination become cost-effective?

What are the implementation issues associated with beginning vaccination for TBE under 6 years of age (1 or 3 years of age)?

Do boosters every 10 years beginning after the completion of the primary series provides sustainable seropersistence and what is the overall level of seroprotected individuals in Switzerland?

What is the level of seropersistence in older individuals, particularly at the end of the 10 year booster interval?

What is the impact of climate change on TBEV distribution of TBE incidence in Switzerland, specifically?

What is the vaccine effectiveness for adults and children in Switzerland? What is the immediate effectiveness after 1 and 2 doses of vaccine and how durable is this protection?

8.2. Ongoing or planned studies on the development, immunogenicity, efficacy and safety of the vaccine.

We are unable to appropriately answer this question. However, it should be noted that both approved European TBE vaccines (Encepur N and FSME-Immun, adult and pediatric formulations) have already been demonstrated to be safe and immunogenic from the age of 1 into adulthood.

Our group plans to investigate several of the points outlined in section 8.1.

Question 9: Does the recommendation ensure equal access to the vaccine for all target groups?

9.1. Accessibility of the recommendation including accessibility and reimbursement for most target groups.

This question is beyond the scope of our systematic review and we are not able to answer this appropriately.

Question 10: Are there any legal issues that affect the implementation of the recommendation?

10.1. Legal considerations regarding the use of the vaccine (for example, based on the manufacturer's recommendations).

This question is beyond the scope of our systematic review and we are not able to answer this appropriately.

Question 11: Is the proposed recommendation in line with recommendations made or planned elsewhere?

11.1. Conformity of the recommendation with other recommendations provided or planned in Switzerland or abroad.

Under current Swiss TBE vaccination guidelines, TBE vaccines are recommended and reimbursed for all individuals 6 or older with the exception of those residing in Geneva or Ticino. Vaccination is recommended as a primary series of 3 immunizations followed by boosters every 10 years.

The manufactures' guidelines for the administration of the 2 approved TBE vaccines, FSME-Immun and Encepur N (pediatric and adult formulations) are listed above (attached product inserts). The major distinction is that boosters are recommended 3 years after the primary immunization series and every 3-5 years thereafter, depending on age.

Other European countries with comprehensive recommendations for TBE immunization (vaccination of all individuals over the age of 1 without geographic restriction) include Austria, Estonia, Hungary and Lithuania^{48,126,147,148}. Vaccination coverage is most comprehensive in Austria. Austria further recommends post-exposure vaccination for individuals with a history of at least one vaccine dose.

Several other countries only recommend and/or reimburse vaccination in specific risk groups (farmers, forestry workers, travelers military personnel, etc) or in those that are living in defined TBE-risk areas^{48,126,147,148}.

The WHO recommends vaccination in all individuals over the age of 1 living in "highly endemic" areas with an annual incidence of ≥ 5.0 cases/100,000 individuals⁴⁸.

- 1 Randolph, S. E. Transmission of tick-borne pathogens between co-feeding ticks: Milan Labuda's enduring paradigm. *Ticks Tick Borne Dis* **2**, 179-182, doi:10.1016/j.ttbdis.2011.07.004 (2011).
- 2 Havlikova, S., Lickova, M. & Klempa, B. Non-viraemic transmission of tick-borne viruses. *Acta Virol* **57**, 123-129 (2013).
- 3 Labuda, M., Danielova, V., Jones, L. D. & Nuttall, P. A. Amplification of tick-borne encephalitis virus infection during co-feeding of ticks. *Med Vet Entomol* **7**, 339-342, doi:10.1111/j.1365-2915.1993.tb00702.x (1993).
- 4 Labuda, M., Jones, L. D., Williams, T., Danielova, V. & Nuttall, P. A. Efficient transmission of tick-borne encephalitis virus between cofeeding ticks. *J Med Entomol* **30**, 295-299, doi:10.1093/jmedent/30.1.295 (1993).
- 5 Labuda, M. *et al.* Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia* **49**, 802-805, doi:10.1007/bf01923553 (1993).
- 6 Labuda, M. *et al.* Importance of localized skin infection in tick-borne encephalitis virus transmission. *Virology* **219**, 357-366, doi:10.1006/viro.1996.0261 (1996).
- 7 Labuda, M. *et al.* Tick-borne encephalitis virus transmission between ticks cofeeding on specific immune natural rodent hosts. *Virology* **235**, 138-143, doi:10.1006/viro.1997.8622 (1997).
- 8 Khasnatinov, M. A. *et al.* Tick-Borne Encephalitis Virus Structural Proteins Are the Primary Viral Determinants of Non-Viraemic Transmission between Ticks whereas Non-Structural Proteins Affect Cytotoxicity. *PLoS One* **11**, e0158105, doi:10.1371/journal.pone.0158105 (2016).
- 9 Hartemink, N. A., Randolph, S. E., Davis, S. A. & Heesterbeek, J. A. The basic reproduction number for complex disease systems: defining R(0) for tick-borne infections. *Am Nat* **171**, 743-754, doi:10.1086/587530 (2008).
- 10 Nah, K. *et al.* Assessing systemic and non-systemic transmission risk of tick-borne encephalitis virus in Hungary. *PLoS One* **14**, e0217206, doi:10.1371/journal.pone.0217206 (2019).
- 11 Foppa, I. M. The basic reproductive number of tick-borne encephalitis virus. An empirical approach. *J Math Biol* **51**, 616-628, doi:10.1007/s00285-005-0337-3 (2005).
- 12 Randolph, S. E., Gern, L. & Nuttall, P. A. Co-feeding ticks: Epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitol Today* **12**, 472-479, doi:10.1016/s0169-4758(96)10072-7 (1996).
- 13 Randolph, S. E., Miklisova, D., Lysy, J., Rogers, D. J. & Labuda, M. Incidence from coincidence: patterns of tick infestations on rodents facilitate transmission of tick-borne encephalitis virus. *Parasitology* **118** (Pt 2), 177-186, doi:10.1017/s0031182098003643 (1999).
- 14 Danielova, V. *et al.* Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše mountains, Czech Republic). *Vector Borne Zoonotic Dis* **10**, 223-230, doi:10.1089/vbz.2009.0020 (2010).
- 15 Rehacek, J. Transovarial transmission of tick-borne encephalitis virus by ticks. *Acta Virol* **6**, 220-226 (1962).
- 16 Bakhvalova, V. N., Potapova, O. F., Panov, V. V. & Morozova, O. V. Vertical transmission of tick-borne encephalitis virus between generations of adapted reservoir small rodents. *Virus Res* **140**, 172-178, doi:10.1016/j.virusres.2008.12.001 (2009).

- 17 Burri, C. *et al.* Serological evidence of tick-borne encephalitis virus infection in rodents captured at four sites in Switzerland. *J Med Entomol* **49**, 436-439, doi:10.1603/me11084 (2012).
- 18 Lommano, E., Dvorak, C., Vallotton, L., Jenni, L. & Gern, L. Tick-borne pathogens in ticks collected from breeding and migratory birds in Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis* **5**, 871-882, doi:10.1016/j.ttbdis.2014.07.001 (2014).
- 19 Wicki, R. *et al.* Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of Francisella tularensis, members of the Ehrlichia phagocytophila genogroup, Borrelia burgdorferi sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **19**, 427-432 (2000).
- 20 Casati, S., Gern, L. & Piffaretti, J. C. Diversity of the population of Tick-borne encephalitis virus infecting Ixodes ricinus ticks in an endemic area of central Switzerland (Canton Bern). **87**, 2235-2241, doi:10.1099/vir.0.81783-0 (2006).
- 21 Gaumann, R., Muhlemann, K., Strasser, M. & Beuret, C. M. High-throughput procedure for tick surveys of tick-borne encephalitis virus and its application in a national surveillance study in Switzerland. *Appl Environ Microbiol* **76**, 4241-4249, doi:10.1128/aem.00391-10 (2010).
- 22 Burri, C., Bastic, V., Maeder, G., Patalas, E. & Gern, L. Microclimate and the zoonotic cycle of tick-borne encephalitis virus in Switzerland. *J Med Entomol* **48**, 615-627, doi:10.1603/me10180 (2011).
- 23 Lommano, E. *et al.* Prevalence and genotyping of tick-borne encephalitis virus in questing Ixodes ricinus ticks in a new endemic area in western Switzerland. *J Med Entomol* **49**, 156-164, doi:10.1603/me11044 (2012).
- 24 Rieille, N. *et al.* Prevalence and phylogenetic analysis of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in field-collected ticks (Ixodes ricinus) in southern Switzerland. *Parasit Vectors* **7**, 443, doi:10.1186/1756-3305-7-443 (2014).
- 25 Oechslin, C. P. *et al.* Prevalence of tick-borne pathogens in questing Ixodes ricinus ticks in urban and suburban areas of Switzerland. *Parasit Vectors* **10**, 558, doi:10.1186/s13071-017-2500-2 (2017).
- 26 Rieille, N., Klaus, C., Hoffmann, D., Peter, O. & Voordouw, M. J. Goats as sentinel hosts for the detection of tick-borne encephalitis risk areas in the Canton of Valais, Switzerland. *BMC Vet Res* **13**, 217, doi:10.1186/s12917-017-1136-y (2017).
- 27 Casati Pagani, S. *et al.* First detection of TBE virus in ticks and sero-reactivity in goats in a non-endemic region in the southern part of Switzerland (Canton of Ticino). *Ticks Tick Borne Dis* **10**, 868-874, doi:10.1016/j.ttbdis.2019.04.006 (2019).
- 28 Schonbachler, K. *et al.* [Confirmation of Tick-borne encephalitis virus in an European hedgehog (Erinaceus europaeus)]. *Schweiz Arch Tierheilkd* **161**, 23-31, doi:10.17236/sat00191 (2019).
- 29 Kaiser, R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* **22**, 561-575, x, doi:10.1016/j.idc.2008.03.013 (2008).
- 30 Kaiser, R. [Tick-borne encephalitis]. *Nervenarzt* **87**, 667-680, doi:10.1007/s00115-016-0134-9 (2016).
- 31 Lindquist, L. & Vapalahti, O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet* **371**, 1861-1871, doi:10.1016/S0140-6736(08)60800-4 (2008).
- 32 Bogovic, P. & Strle, F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* **3**, 430-441, doi:10.12998/wjcc.v3.i5.430 (2015).
- 33 Zimmermann, H. & Koch, D. [Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Switzerland 1984 to 2004]. *Ther Umsch* **62**, 719-725, doi:10.1024/0040-5930.62.11.719 (2005).

- 34 Altpeter, E., Zimmermann, H., Oberreich, J., Peter, O. & Dvorak, C. Tick related diseases in Switzerland, 2008 to 2011. *Swiss Med Wkly* **143**, w13725, doi:10.4414/smw.2013.13725 (2013).
- 35 Schuler, M., Zimmermann, H., Altpeter, E. & Heininger, U. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011. *Euro Surveill* **19**, doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.13.20756 (2014).
- 36 Lammler, B., Muller, A. & Ballmer, P. E. [Late sequelae of early summer meningoencephalitis]. *Schweiz Med Wochenschr* **130**, 909-915 (2000).
- 37 Haglund, M. & Günther, G. Tick-borne encephalitis—pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* **21**, S11-S18 (2003).
- 38 Karelis, G. *et al.* Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae. *Eur J Neurol* **19**, 62-68, doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03434.x (2012).
- 39 Mickiene, A. *et al.* Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* **35**, 650-658, doi:10.1086/342059 (2002).
- 40 Veje, M. *et al.* Tick-Borne Encephalitis sequelae at long-term follow-up: a self-reported case-control study. *Acta Neurol Scand* **134**, 434-441, doi:10.1111/ane.12561 (2016).
- 41 Bogovic, P. *et al.* The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe. *Ticks Tick Borne Dis* **9**, 369-378, doi:10.1016/j.ttbdis.2017.12.001 (2018).
- 42 Shedrawy, J., Henriksson, M., Hergens, M. P. & Askling, H. H. Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-born encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine* **36**, 7659-7665, doi:10.1016/j.vaccine.2018.10.086 (2018).
- 43 Czupryna, P. *et al.* Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008--epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur J Neurol* **18**, 673-679, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x (2011).
- 44 Kaiser, R. [Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years]. *Nervenarzt* **82**, 1020-1025, doi:10.1007/s00115-011-3254-2 (2011).
- 45 Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain* **122** (Pt 11), 2067-2078, doi:10.1093/brain/122.11.2067 (1999).
- 46 Gunther, G., Haglund, M., Lindquist, L., Forsgren, M. & Skoldenberg, B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* **244**, 230-238, doi:10.1007/s004150050077 (1997).
- 47 Haglund, M., Forsgren, M., Lindh, G. & Lindquist, L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for a vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* **28**, 217-224, doi:10.3109/00365549609027160 (1996).
- 48 Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper - Recommendations. *Vaccine* **29**, 8769-8770, doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.024 (2011).
- 49 BAG, B. f. G. *Zahlen zu Infektionskrankheiten - Zeckenzephalitis FSME*, <<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-zu-infektionskrankheiten.exturl.html/aHR0cHM6Ly9tZWxkZXN5c3RlbWUuYmFnYX/Bwcy5jaC9pbmZyZX/BvcnRpbmcvZGF0ZW5kZXRhaWxzL2QvZnNtZS5odG1sP3dlymdu/YW19aWdub3Jl.html>> (2019).
- 50 Gritsun, T. S., Nuttall, P. A. & Gould, E. A. Tick-borne flaviviruses. *Adv Virus Res* **61**, 317-371 (2003).

- 51 Holzmann, H. *et al.* Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis* **15**, 1671-1673, doi:10.3201/eid1510.090743 (2009).
- 52 Briggs, B. J. *et al.* Tick-borne encephalitis virus, Kyrgyzstan. *Emerg Infect Dis* **17**, 876-879, doi:10.3201/eid1705.101183 (2011).
- 53 Heinz, F. X. *et al.* Emergence of tick-borne encephalitis in new endemic areas in Austria: 42 years of surveillance. *Euro Surveill* **20**, 9-16, doi:10.2807/1560-7917.es2015.20.13.21077 (2015).
- 54 Schwanda, M., Oertli, S., Frauchiger, B. & Krause, M. [Tick-borne meningoencephalitis in Thurgau Canton: a clinical and epidemiological analysis]. *Schweiz Med Wochenschr* **130**, 1447-1455 (2000).
- 55 Caracciolo, I. *et al.* Persistent viremia and urine shedding of tick-borne encephalitis virus in an infected immunosuppressed patient from a new epidemic cluster in North-Eastern Italy. *Journal of Clinical Virology* **69**, 48-51, doi:10.1016/j.jcv.2015.05.019 (2015).
- 56 de Bruijn, M., van der Lely, N., Marcelis, J. & Roks, G. 'Tick-borne' encephalitis in an immunocompromised patient. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* **159**, A9067 (2015).
- 57 Chmelik, V., Chrdle, A. & Ruzek, D. Fatal tick-borne encephalitis in an immunosuppressed 12-year-old patient. *J Clin Virol* **74**, 73-74, doi:10.1016/j.jcv.2015.11.029 (2016).
- 58 Lipowski, D. *et al.* A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J Infect Dis* **215**, 896-901, doi:10.1093/infdis/jix040 (2017).
- 59 Stahelin-Massik, J., Zimmermann, H. & Gnehm, H. E. Tick-borne encephalitis in Swiss children 2000-2004: five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course. *Pediatr Infect Dis J* **27**, 555-557, doi:10.1097/INF.0b013e318165c195 (2008).
- 60 Grubbauer, H. M. *et al.* Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child. *Eur J Pediatr* **151**, 743-744, doi:10.1007/bf01959081 (1992).
- 61 Fritsch, P. *et al.* Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature. *Acta Paediatrica* **97**, 535-538 (2008).
- 62 Iff, T. *et al.* Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant. *Eur J Pediatr* **164**, 787-788, doi:10.1007/s00431-005-1753-5 (2005).
- 63 Jones, N., Sperl, W., Koch, J., Holzmann, H. & Radauer, W. Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment. *The Pediatric infectious disease journal* **26**, 185-186 (2007).
- 64 Leistner, C. & Dahlem, P. Tick-borne meningoencephalitis in a 4.5-month-old infant. *Klin Padiatr* **223**, 242-243, doi:10.1055/s-0030-1263193 (2011).
- 65 Meyer, P. M., Zimmermann, H. & Goetschel, P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs--a case series. *Eur J Pediatr* **169**, 767-769, doi:10.1007/s00431-009-1097-7 (2010).
- 66 Sundin, M. *et al.* Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr* **171**, 347-352, doi:10.1007/s00431-011-1542-2 (2012).
- 67 Hansson, M. E. *et al.* Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr Infect Dis J* **30**, 355-357, doi:10.1097/INF.0b013e3181fe3b5a (2011).
- 68 Fowler, A., Forsman, L., Eriksson, M. & Wickstrom, R. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J Pediatr* **163**, 555-560, doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.037 (2013).

- 69 Steffen, R. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis* **10**, 100-110, doi:10.1016/j.ttbdis.2018.08.003 (2019).
- 70 Zenz, W. *et al.* Tick-borne encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003. *Pediatr Infect Dis J* **24**, 892-896 (2005).
- 71 Schmolck, H., Maritz, E., Kletzin, I. & Korinthenberg, R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol* **20**, 500-508, doi:10.1177/088307380502000606 (2005).
- 72 Kaiser, R. Frühsommermeningoenzephalitis im Kindesund Jugendalter. **Monatsschr Kinderheilkd**, 1111-1116, doi:10.1007/s00112-005-1184-4 (2005).
- 73 Engman, M. L. *et al.* One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood. *Pediatric Infectious Disease Journal* **31**, 570-574, doi:10.1097/INF.0b013e31824f23c0 (2012).
- 74 Krbkova, L., Stroblova, H. & Bednarova, J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr* **174**, 449-458, doi:10.1007/s00431-014-2401-8 (2015).
- 75 Henrik, U., Asa, F. & Ronny, W. Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* **20**, 125-130, doi:10.1016/j.ejpn.2015.09.004 (2016).
- 76 Kaiser, R. Tick-borne encephalitis. *DoctorConsult - The Journal. Wissen fur Klinik und Praxis* **1**, e99-e106, doi:10.1016/j.dcjwkp.2010.06.007 (2010).
- 77 Borde, J. P., Dobler, G. & Rieg, S. [Update on Tick-Borne Diseases in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* **142**, 805-810, doi:10.1055/s-0042-122468 (2017).
- 78 Kaiser, R. [Epidemiology and progress of early summer meningoencephalitis in Baden-Wurttemberg between 1994 and 1999. A prospective study of 731 patients]. *Dtsch Med Wochenschr* **125**, 1147-1153, doi:10.1055/s-2000-7668 (2000).
- 79 Kaiser, R. Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **162**, 239-243 (2012).
- 80 Logar, M., Bogovic, P., Cerar, D., Avsic-Zupanc, T. & Strle, F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr* **118**, 702-707, doi:10.1007/s00508-006-0699-6 (2006).
- 81 Smíšková, D., Džupová, O. & Pícha, D. Severe cases of tick-borne meningoencephalitis - is age the only factor unfavourably influencing the patient's prognosis? *Vakcinologie* **7**, 130-134 (2013).
- 82 Fafangel, M. *et al.* Estimating the annual burden of tick-borne encephalitis to inform vaccination policy, Slovenia, 2009 to 2013. *Euro Surveill* **22**, doi:10.2807/1560-7917.Es.2017.22.16.30509 (2017).
- 83 Cassini, A. *et al.* Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* **23**, 17-00454, doi:doi:<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454> (2018).
- 84 Radzisauskiene, D. *et al.* Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur J Neurol* **25**, 268-274, doi:10.1111/ene.13486 (2018).
- 85 Bogovic, P., Logar, M., Avsic-Zupanc, T., Strle, F. & Lotric-Furlan, S. Quantitative evaluation of the severity of acute illness in adult patients with tick-borne encephalitis. *Biomed Res Int* **2014**, 841027, doi:10.1155/2014/841027 (2014).

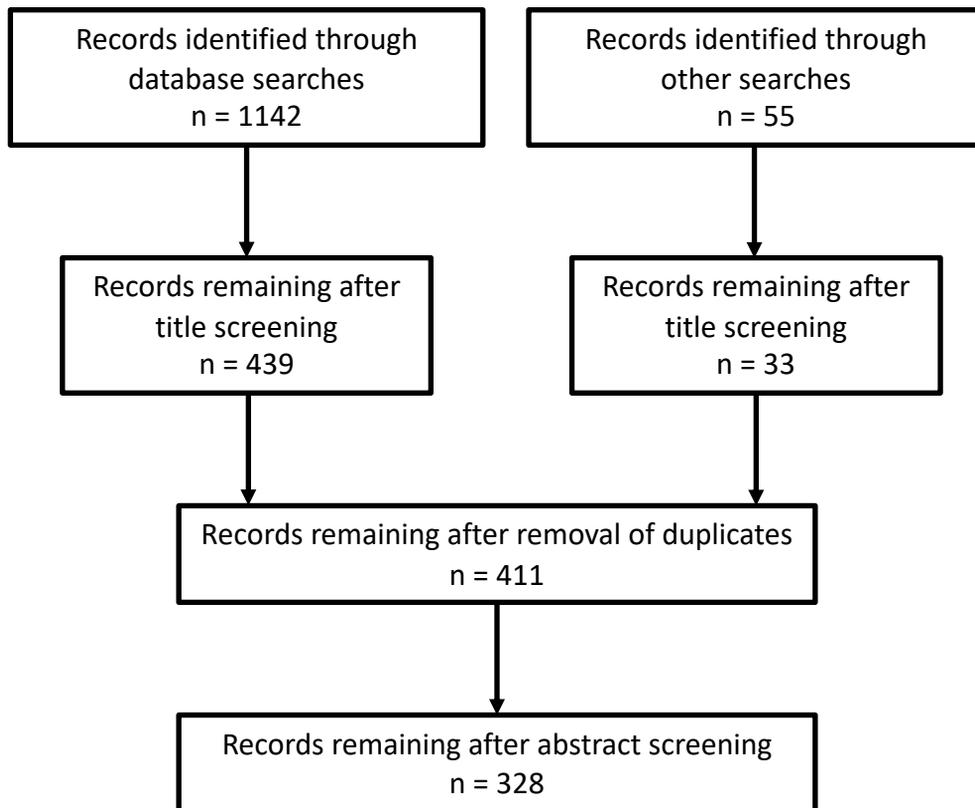
- 86 Czupryna, P. *et al.* Sequelae of tick-borne encephalitis in retrospective analysis of 1072 patients. *Epidemiol Infect* **146**, 1663-1670, doi:10.1017/s0950268818002005 (2018).
- 87 Smit, R. & Postma, M. J. The Burden of Tick-Borne Encephalitis in Disability-Adjusted Life Years (DALYs) for Slovenia. *PLoS One* **10**, e0144988, doi:10.1371/journal.pone.0144988 (2015).
- 88 Smit, R. Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. *Vaccine* **30**, 6301-6306, doi:10.1016/j.vaccine.2012.07.083 (2012).
- 89 Bramkamp, M., Radovanovic, D., Erne, P. & Szucs, T. D. Determinants of costs and the length of stay in acute coronary syndromes: a real life analysis of more than 10,000 patients. *Cardiovasc Drugs Ther* **21**, 389-398, doi:10.1007/s10557-007-6044-0 (2007).
- 90 Statistik, B. f. *Betten, Beschäftigte und Kosten nach Spital- und Aktivitätstyp*, <<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitswesen/spitaeler/infrastruktur-beschaeftigung-finanzen.html>> (2019).
- 91 Schmid, A. *et al.* Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Med Wkly* **134**, 97-102, doi:2004/07/smw-10475 (2004).
- 92 Schwarz, B. [Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990]. *Wien Med Wochenschr* **143**, 551-555 (1993).
- 93 Desjeux, G., Galois-Guibal, L. & Colin, C. Cost-benefit analysis of vaccination against tick-borne encephalitis among French troops. *Pharmacoeconomics* **23**, 913-926 (2005).
- 94 Desjeux, G., Lemardeley, P., Colin, C., Pascal, B. & Labarere, J. [Cost-benefit ratio of tick-borne encephalitis vaccination of French troops based in Kosovo]. *Rev Epidemiol Sante Publique* **49**, 249-257 (2001).
- 95 Statistik, B. f. *Lohnniveau - Schweiz Monatlicher Bruttolohn nach Wirtschaftsabschnitten*, <<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/arbeits-erwerb/loehne-erwerbseinkommen-arbeitskosten/lohniveau-schweiz.html>> (2016).
- 96 Ehrlich, H. J. *et al.* Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine* **22**, 217-223, doi:10.1016/s0264-410x(03)00563-2 (2003).
- 97 Zent, O. *et al.* Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Vaccine* **21**, 3584-3592, doi:10.1016/s0264-410x(03)00421-3 (2003).
- 98 Zent, O., Beran, J., Jilg, W., Mach, T. & Banzhoff, A. Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine* **21**, 738-741, doi:10.1016/s0264-410x(02)00592-3 (2003).
- 99 Zent, O. *et al.* Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine* **21**, 4655-4660, doi:10.1016/j.vaccine.2003.08.005 (2003).
- 100 Loew-Baselli, A. *et al.* Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine* **24**, 5256-5263, doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.061 (2006).
- 101 Schondorf, I. *et al.* Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine* **25**, 1470-1475, doi:10.1016/j.vaccine.2006.10.028 (2007).
- 102 Heinz, F. X., Holzmann, H., Essl, A. & Kundi, M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* **25**, 7559-7567, doi:10.1016/j.vaccine.2007.08.024 (2007).

- 103 Demicheli, V., Debalini, M. G. & Rivetti, A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd000977, doi:10.1002/14651858.CD000977.pub2 (2009).
- 104 Wittermann, C., Petri, E. & Zent, O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur Children. *Vaccine* **27**, 1585-1588, doi:10.1016/j.vaccine.2008.12.057 (2009).
- 105 Wittermann, C., Schondorf, I. & Gniel, D. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* **27**, 1661-1666, doi:10.1016/j.vaccine.2008.10.003 (2009).
- 106 Schondorf, I., Schonfeld, C., Nicolay, U., Zent, O. & Banzhoff, A. Response to tick-borne encephalitis (TBE) booster vaccination after prolonged time intervals to primary immunization with the rapid schedule. *Int J Med Microbiol* **296 Suppl 40**, 208-212, doi:10.1016/j.ijmm.2006.01.009 (2006).
- 107 Galgani, I. *et al.* Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. *Expert Rev Vaccines* **16**, 919-932, doi:10.1080/14760584.2017.1358620 (2017).
- 108 Konior, R. *et al.* Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5mL in adults. *Vaccine* **35**, 3607-3613, doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.059 (2017).
- 109 Prymula, R. *et al.* Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN(R) Junior or ENCEPUR(R) Children followed by third vaccination with FSME-IMMUN(R) Junior. *Hum Vaccin Immunother* **8**, 736-742, doi:10.4161/hv.20058 (2012).
- 110 Askling, H. H., Vene, S., Rombo, L. & Lindquist, L. Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster. *Vaccine* **30**, 499-502, doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.061 (2012).
- 111 Broker, M. & Schondorf, I. Are tick-borne encephalitis vaccines interchangeable? *Expert Rev Vaccines* **5**, 461-466, doi:10.1586/14760584.5.4.461 (2006).
- 112 Pollabauer, E. M. *et al.* Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* **28**, 4558-4565, doi:10.1016/j.vaccine.2010.04.075 (2010).
- 113 Pollabauer, E. M. *et al.* Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine* **28**, 4680-4685, doi:10.1016/j.vaccine.2010.04.047 (2010).
- 114 Hainz, U. *et al.* Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* **23**, 3232-3235, doi:10.1016/j.vaccine.2005.01.085 (2005).
- 115 Weinberger, B. *et al.* Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. *Vaccine* **28**, 3511-3515, doi:10.1016/j.vaccine.2010.03.024 (2010).
- 116 Paulke-Korinek, M. *et al.* Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination. *Vaccine* **31**, 1293-1297, doi:10.1016/j.vaccine.2012.12.075 (2013).
- 117 Loew-Baselli, A. *et al.* Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years. *Hum Vaccin* **5**, 551-556, doi:10.4161/hv.5.8.8571 (2009).
- 118 Stiasny, K., Holzmann, H. & Heinz, F. X. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine* **27**, 7021-7026, doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069 (2009).
- 119 Andersson, C. R. *et al.* Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* **28**, 2827-2831, doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.001 (2010).

- 120 Lotrič-Furlan, S. *et al.* Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease. *Journal of internal medicine* **282**, 142-155 (2017).
- 121 Hansson, K. *et al.* Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine failures: A ten-year retrospective study supporting the rationale for adding an extra priming dose in individuals from the age of 50 years. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciz176 (2019).
- 122 Hertzell, K. B. *et al.* Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine* **34**, 650-655, doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.029 (2016).
- 123 Dengler, T. J. *et al.* Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine* **17**, 867-874, doi:10.1016/s0264-410x(98)00272-2 (1999).
- 124 Aerssens, A. *et al.* Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination. *J Travel Med* **23**, tav020, doi:10.1093/jtm/tav020 (2016).
- 125 Schosser, R. *et al.* Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine* **32**, 2375-2381, doi:10.1016/j.vaccine.2014.01.072 (2014).
- 126 Dobler, G., Erber, W. & Schmitt, H. J. *The TBE Book*. (Global Health Press Pte Limited, 2018).
- 127 Rendi-Wagner, P. *et al.* Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol* **296 Suppl 40**, 202-207, doi:10.1016/j.ijmm.2006.01.030 (2006).
- 128 Rendi-Wagner, P. *et al.* Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine* **23**, 427-434, doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.002 (2004).
- 129 Rendi-Wagner, P. *et al.* Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis--longer than expected? *Vaccine* **22**, 2743-2749, doi:10.1016/j.vaccine.2004.01.041 (2004).
- 130 Rendi-Wagner, P. *et al.* Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine* **25**, 5097-5101, doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.116 (2007).
- 131 Paulke-Korinek, M. *et al.* Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine* **27**, 7027-7030, doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.068 (2009).
- 132 Plentz, A., Jilg, W., Schwarz, T. F., Kuhr, H. B. & Zent, O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* **27**, 853-856, doi:10.1016/j.vaccine.2008.11.082 (2009).
- 133 Wittermann, C., Izu, A., Petri, E., Gniel, D. & Fragapane, E. Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children. *Vaccine* **33**, 1824-1829, doi:10.1016/j.vaccine.2015.02.038 (2015).
- 134 Beran, J., Xie, F. & Zent, O. Five year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-term antibody persistence and safety. *Vaccine* **32**, 4275-4280, doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.028 (2014).
- 135 Beran, J., Douda, P., Gniel, D. & Zent, O. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *Int J Med Microbiol* **293 Suppl 37**, 130-133, doi:10.1016/s1433-1128(04)80023-8 (2004).
- 136 Kunz, C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* **21 Suppl 1**, S50-55, doi:10.1016/s0264-410x(02)00813-7 (2003).
- 137 Heinz, F. X. *et al.* Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerg Infect Dis* **19**, 69-76, doi:10.3201/eid1901.120458 (2013).

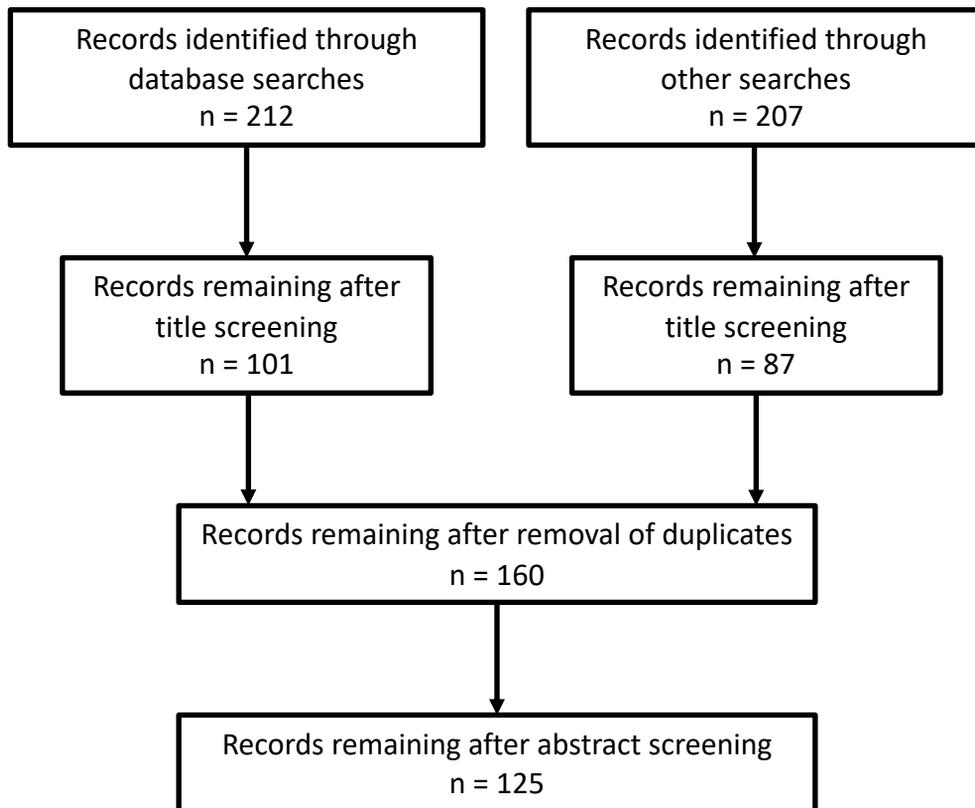
- 138 Beaute, J., Spiteri, G., Warns-Petit, E. & Zeller, H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Euro Surveill* **23**, doi:10.2807/1560-7917.Es.2018.23.45.1800201 (2018).
- 139 Sendi, P. *et al.* Fatal Outcome of European Tick-borne Encephalitis after Vaccine Failure. *Front Neurol* **8**, 119, doi:10.3389/fneur.2017.00119 (2017).
- 140 Bender, A. *et al.* Two severe cases of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination--the significance of neutralizing antibodies. *J Neurol* **251**, 353-354, doi:10.1007/s00415-004-0329-z (2004).
- 141 Koppi, S., Faé, P., Hartmann, G., Höftberger, R. & Holzmann, H. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. *Der Nervenarzt* **82**, 506-508, doi:10.1007/s00115-010-3190-6 (2011).
- 142 Lenhard, T. *et al.* Clinical outcome and cerebrospinal fluid profiles in patients with tick-borne encephalitis and prior vaccination history. *Ticks and tick-borne diseases* **9**, 882-888 (2018).
- 143 Leonova, G. N. & Pavlenko, E. V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine* **27**, 2899-2904, doi:10.1016/j.vaccine.2009.02.069 (2009).
- 144 Hayasaka, D. *et al.* Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far-eastern subtype strains. *Vaccine* **19**, 4774-4779, doi:10.1016/s0264-410x(01)00218-3 (2001).
- 145 Orlinger, K. K. *et al.* A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *J Infect Dis* **203**, 1556-1564, doi:10.1093/infdis/jir122 (2011).
- 146 Domnich, A. *et al.* Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* **10**, 2819-2833, doi:10.4161/hv.29984 (2014).
- 147 Kollaritsch, H. *et al.* The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine* **29**, 4556-4564, doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.061 (2011).
- 148 Kollaritsch, H. *et al.* Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. *Expert Review of Vaccines* **11**, 1103-1119, doi:10.1586/erv.12.86 (2012).

TBE Systematic Review Epidemiology Database



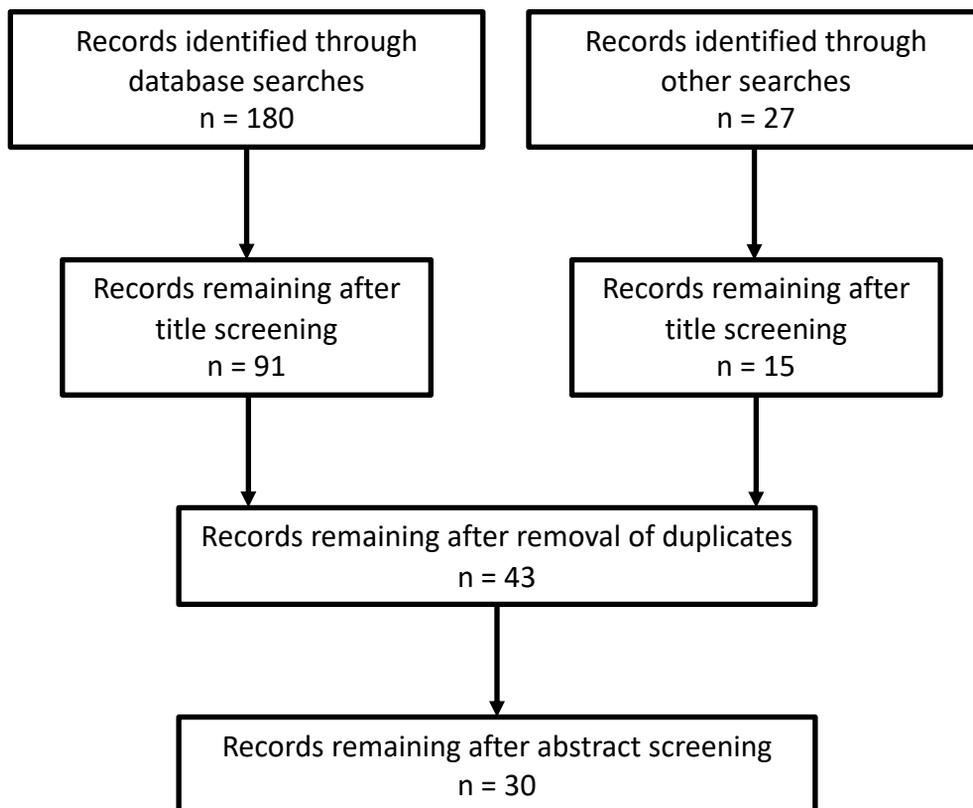
Search Date	Database	Query	# Results	# after Title Screening
Aug 5 2019	Cochrane	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] OR Tick-borne encephalitis virus[ti;ab;kw]) AND Epidemiology[ti;ab;kw]	58	2
Aug 5 2019	EMBASE	('tick borne encephalitis':ti,ab,kw AND epidemiology:ti,ab,kw AND europe OR 'tick borne encephalitis virus':ti,ab,kw) AND epidemiology:ti,ab,kw AND europe	69	37
Aug 2 2019	PubMed	("tick-borne encephalitis" OR "tick-borne encephalitis virus") AND (epidemiology OR incidence OR risk OR transmission) AND europe	791	310
Aug 5 2019	Scopus	((Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Epidemiology[ti;ab;kw]) OR (Tick-borne encephalitis virus[ti;ab;kw] AND Epidemiology[ti;ab;kw])) AND Europe[all fields]	224	90
			1142	439
Aug 8 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" AND Switzerland	18	14
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis virus" transmission	12	10
Sep 23 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" virulence	13	6
Sep 23 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" pathogenicity	12	3
			55	33

TBE Systematic Review Clinical and Cost Database - Clinical



Search Date	Database	Query	# Results	# after Title Screening
Sep 30 2019	Cochrane	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] OR Tick-borne encephalitis virus[ti;ab;kw]) AND Patient[ti;ab;kw]	13	0
Sep 30 2019	Cochrane	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] OR Tick-borne encephalitis virus[ti;ab;kw]) AND (Pediatric[ti;ab;kw] OR Elderly[ti;ab;kw])	9	0
Sep 4 2019	EMBASE	tick borne encephalitis':ti,ab,kw AND patient:ti	14	10
Aug 30 2019	Pubmed	(Tick borne encephalitis[Title]) AND patient[Title] AND Europe	36	25
Aug 30 2019	Pubmed	tick-borne encephalitis[Title] AND (elderly[Title] OR aged[Title] OR "older adults"[Title] OR pediatric[Title] OR children[Title])	36	23
Aug 30 2019	Pubmed	tick-borne encephalitis[Title] AND (immunocompromised OR immunosuppressed)	12	6
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Pediatric[ti;ab;kw]) AND NOT (Vaccine OR Vaccination)	18	9
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Elderly[ti;ab;kw]) AND NOT (Vaccine OR Vaccination)	57	26
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Immunocompromised[ti;ab;kw]) AND NOT (Vaccine OR Vaccination)	17	2
			212	101
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" AND Disease	55	12
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: clinical "tick borne encephalitis" –vaccine(s)	89	43
Sep 26 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" pediatric OR children	54	30
Sep 26 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" elderly	8	1
Sep 26 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" immunocompromised	1	1
			207	87

TBE Systematic Review Clinical and Cost Database - Cost



Search Date	Database	Query	# Results	# after Title Screening
Sep 30 2019	Cochrane	Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND (Cost[ti;ab;kw] OR Burden[ti;ab;kw] OR 'Disability-adjusted life years'[ti;ab;kw])	1	1
Sep 30 2019	EMBASE	tick borne encephalitis':ti,ab,kw AND cost:ti	13	13
Sep 30 2019	EMBASE	tick borne encephalitis':ti,ab,kw AND burden:ti	9	7
Sep 30 2019	EMBASE	tick borne encephalitis':ti,ab,kw AND 'disability adjusted life years':ti	3	3
Sep 30 2019	PubMed	(Tick borne Encephalitis[Title/Abstract]) AND Cost[Title/Abstract]	22	13
Sep 30 2019	PubMed	(Tick borne Encephalitis[Title/Abstract]) AND Burden[Title/Abstract]	40	11
Sep 30 2019	PubMed	(Tick borne Encephalitis[Title/Abstract]) AND Disability Adjusted Life Years[Title/Abstract]	5	5
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Cost[ti;ab;kw])	78	29
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND burden[ti;ab;kw])	5	5
Sep 30 2019	Scopus	(Tick-borne- encephalitis[ti;ab;kw] AND Disability Adjusted Life Years[ti;ab;kw])	4	4
			180	91
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" cost	14	9
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: "tick borne encephalitis" burden	10	3
Aug 29 2019	Google Scholar	allintitle: "tick-borne encephalitis" disability adjusted life years	3	3
			27	15

Evidence-table of original research investigation about immunogenicity and/or safety

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
C. Wittermann [20] 2009 doi: 10.1016/j.vaccine.2008.10.003	randomized, controlled, single blind study	Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules	334 children	Encepur Children FSME-Immun Junior	The study concludes, that a higher proportion of children achieved seropositivity following conventional primary vaccination schedule (3 dose Encepur 100%; 2 dose FSME-Immun Junior and 1 dose Encepur 99%), compared to accelerated schedule (3 doses Encepur 100%; 2 doses FSME-Immun Junior and 1 dose Encepur 96%). Furthermore, the study demonstrates a primary vaccination course initiated with FSME-Immun Junior and be completed with Encepur children and shows a high immunogenicity.	<p>pain at the injection site ≤ 26%/≤</p> <p>Encepur C.: 36%</p> <p>1st/2nd dose FSME-I.J.: ≤ 31%/≤ 31%</p> <p>Fever > 39°C</p> <p>Encepur Children 5/331 (1.5%)</p> <p>FSME-Immun Junior 4/334 (1.2%)</p> <p>Serious adverse events: none</p> <p>Encepur Children and FSME-Immun Junior are well tolerated in children < 11 years of age.</p>

Author, Year, doi¹	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
M. Paulke-Korinek [20] 2009 doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.068	booster cohort follow-up study	Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 Years follow-up indicates long-term protection	430 adults	Encephur Adults	In more than 90% of TBE-vaccinees antibody levels remain stable for at least 6 years after booster dose of Encephur Adults. Antibody levels are 2-fold lower in subjects above 60 years of age, indicating a shorter period of protection against TBE.	n/a
K. Stiasny [44] 2009 doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069	breakthrough infection analysis	Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs	25 TBE vaccine failures 25 control TBE patients	unspecified	Good antibody response will not necessarily prevent the disease in people with a history of TBE vaccination. Speculation is, that levels of neutralizing antibodies were too low in the vaccine breakthroughs. Therefore, supports neutralizing antibodies as the best surrogate for protection.	n/a
A. Plentz [45] 2009 doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.082	open label, multicenter booster cohort study	Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encephur Adults	172 adults (at 5 year follow up)	Encephur Adults	First booster dose (fourth dose) of Encephur Adults leads to a strong immune response persisting and measured each year for up to 5 years post-booster vaccination. Demonstrated seroprotectivity rate at 5-year follow-up was 97% (167/172).	n/a

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
C. Wittermann [46] 2009 doi: 10.1016/j.vaccine.2008.12.057	Phase IV, open-label, multicenter booster cohort study	Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur children	190 children (at 5-year follow-up)	Encepur children	Seroprotectivity rate at 5-year post booster in children around 99% (188/190) suggests that the interval between the first and second booster may be extended (at least) up to 5 years.	n/a
E. Jílková [19] 2009 doi: 10.1517/14712590903066711	Two dose cohort study in the elderly	Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly - Results from an observational study	185 adults (> 60 years of age)	FSME Immunencepur Adults	18% of vaccinated participants after two TBE doses showed antibody levels below the threshold of protection, thus, would not be protected during the first season. Seroprotectivity after two vaccine doses: FSME Immun: 97/105 (92%) Encepur: 54/80 (68%)	n/a
A. Loew-Baselli [21] 2009 doi: 10.4161/hv.5.8.8571	Open label, multicenter, follow-up phase IV study	Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years	328 (at 3-year follow-up)	FSME-Immunencepur Adults	Demonstrated cross-immunogenicity by alternating two FSME-Immun doses with a third Encepur dose during the primary vaccination series showing adequate antibody persistence and normal response to first booster vaccination. 3-year seropositivity rate (after 3 doses primary immunization) 18-50 years old: 97.1%	FSME-Immun booster reactions: serious ADR: none local reactions: 22/328 (6.7%) systemic reactions: 2/328 (0.6%) con-

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
E.M. Pölabauer [47] 2010 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.075	Randomized, double-blind, multicentre dose finding study	Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine	3697 children	FSME-Immun	Best seroprotectivity rate of 100% of participants was demonstrated with a vaccine dose of 1.2µg TBEV in 0.25ml after 3 doses primary immunization and showed to be a safe vaccine for individuals up to 16 years.	51-67 years old: 87.3% Post FSME-Immun booster seropositivity rate: 100% not related fever: 0%
						1-5 years of age Restlessness (9.1%) 6 – 15 years of age fatigue 102/1833 (5.6%) Malaise 76/1833 (4.2%) 1 – 15 years of age Injection 272/2417 (11.3%) site pain 438/2417 (18.1%) Nausea 76/2417 (3.1%) serious AE none

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
			2417 children			fever at 230/2374 1 st dose (9.7%) fever at much 2 nd dose lower rate Fever showed age dependency
E.M. Pölabauer [48] 2010 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.047	Randomized, single blind, multicenter, phase III comparison study	Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric vaccines	303 children 1-11 years old	FSME-Immun Junior vs. Encepur Children	Seroprotectivity level after two doses of FSME-Immun Junior was 100% (129/129) compared to 97.8% (132/135) after two doses of Encepur Children demonstrating FSME-Immun Junior not being inferior compared to Encepur Children.	FSME-Immun Junior induces a significant lower rate of injection site reaction than Encepur Children. Systemic reactions and fever rates were comparable and low in both vaccines.
						injection site pain 2.0-14.3% FSM E-I. En- 2.0 – 39.2% cepur r Fever after first /second vaccination 12/150 (8%) / FSM 2/149 (2.0%) E-I.

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
						En- 14/152 (9.2%) / cepu 7/152 (4.6%) r Serious AE none
B. Weinberger [49] 2010 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.024	Prospective controlled study	Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years	79 older adults	FSME-Immune	Antibody concentrations as well as neutralizing titers prior to booster vaccination in persons aged 50–59 years were shown to be similar to those of older age groups (>60 years) and significantly lower than in young adults (<30 years). Booster shot 5–7 years after last vaccination was able to induce adequate antibody production in elderly.	n/a
Z. Schumacher [50] 2010 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.002	Retrospective data analysis of Swiss data base (SFOPH or SANZ)	Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) in Switzerland—1991–2001	73 (7.2%) Adverse events after TBE vaccination	unspecified	Incidence of serious adverse events following TBE-vaccine immunization is 2.3 per 100'000 distributed vaccines. Reported TBE-vaccine adverse events to Swiss Federal Office of Public Health 1991 - 2001	Mild AE 4 (5.5%) Serious AE 19 (26%)

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
C.R. Anderson 2010 doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001	Retro-spective data analysis of a Swedish cohort	Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis	27 TBE vaccine failures	FSME Immun Encepur	Although vaccine failures were presented in all age groups, most vaccine failures occur in individuals aged above 50 years (19/27 (70%).)	Allergic reactions 3 (4.1%) Local reactions 0 (0%) Systemic reactions 42 (57.5%) Total number of events reported 73 (100%)
K.K. Orlinger 2011 doi:10.1093/infdis/jir122	Laboratory analysis of cross-protection	A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing	41 sera from adults	FSME-Immun	The study demonstrated in sera of primary vaccinated (3 doses) individuals a cross-protection of the TBE vaccine FSME Immun (strain Neudoerfl) against TBEV strains of the European, Far Eastern, and Siberian subtypes. Lower levels of neutralizing antibodies were detected against de Omsk hemorrhagic fever virus.	n/a

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety															
		antibodies in humans																			
R. Prymula 2012 doi: 10.4161/hv.20058	Randomized, Single blind, multicenter, phase III pro-tectivity study	Antibody persistence after two vaccinations with either FSME-IMMUN® Junior or ENCEPUR® Children followed by third vaccination with FSMEIMMUN® Junior	299 children (1-11 years of age)	FSME-Immun Junior Encepur Children	Demonstrated in children a sufficient protection against TBE in the first tick season during a child's three dose primary vaccination series (after two vaccine doses). Further investigations showed that two vaccinations with Encepur Children can be successfully followed by a third vaccination with FSME Immun Junior.	No clinically relevant differences between Encepur Children and FSME Immun Junior for first and second vaccination. <table border="1"> <tr> <td>1-2y</td> <td>3-6y</td> <td>7-11y</td> </tr> <tr> <td>1.0 %</td> <td>4.0 %</td> <td>11.1 %</td> </tr> <tr> <td>3.0 %</td> <td>4.0 %</td> <td>0.0 %</td> </tr> <tr> <td>2.0 %</td> <td>17.30 %</td> <td>3.0 %</td> </tr> <tr> <td>0.0 %</td> <td>0.0 %</td> <td>0.0 %</td> </tr> </table>	1-2y	3-6y	7-11y	1.0 %	4.0 %	11.1 %	3.0 %	4.0 %	0.0 %	2.0 %	17.30 %	3.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %
1-2y	3-6y	7-11y																			
1.0 %	4.0 %	11.1 %																			
3.0 %	4.0 %	0.0 %																			
2.0 %	17.30 %	3.0 %																			
0.0 %	0.0 %	0.0 %																			
R. Mad'ar 2011 doi: #NOT AVAILABLE#	Retro-spective data analysis of	Vaccination of patients with diabetes mellitus - A retrospective study	229 diabetic patients	FSME-Immun Encepur Adults	not mentioned	TBE vaccination may be performed in diabetic patients without increasing risk of side effects.															

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
	diabetic patients					
H.H. Asklung 2012 doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.061	open-label, uncontrolled, booster vaccine study	Immunogenicity of delayed TBE-vaccine booster	313 adults	FSME-Immun	250/260 (96%) of the study participants had adequate levels of neutralizing antibodies post-booster, with no significant difference of prior normal or delayed booster doses. Best booster response was in individuals with prior at least 4 doses of TBE-vaccine. Study participants' vaccination history was FSME Immun and/or Encepur, demonstrating a well-accepted cross-immunogenicity. Authors support booster interval of at least 5 years after the fourth dose.	pain at injection site: 22/260 tenderness at injection site: 25/260 Mild AE: 25/260 (10%) Serious AE: none
T. Baldwin 2012 doi: 10.1002/jmv.23313	controlled immunogenicity cohort study	Persistence of Immunity to Tick-Borne Encephalitis After Vaccination and Natural Infection	126 TBE vaccinees vs. 66 naturally infected/immunized	FSME-Immun TicoVac	Seroprotectivity was adequate in TBE vaccinees for up to 50 months after primary immunization and then dropped rapidly to 50% at 70 months of follow-up. Three to eight years after the third dose, mean seroprotectivity level was 79% compared to 100% in the subjects infected naturally. Authors recommend a booster interval of 3 years in > 60 year old and every 5 year in < 60 year old (except the first booster/fourth dose 3 years after third dose).	n/a

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
					seroprotectivity was described as ELISA > 126 VIE U/ml	
M. Paulke-Korinek 2013 doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.075	cohort study?	Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination	430 older adults 10y follow-up: 183	FSME Immun	Cumulative seroprotectivity rate at 8 and 10 year post-booster follow-up was 86.8% and 77.3%, respectively, showing TBE-vaccine FSME-Immun establishes a strong immune memory. A significant difference in neutralizing antibody levels in subjects below 50 and above was found. No difference was shown between age groups of 50 – 60 years and above 60 years. Showing the need for boosting recommendations needs to be adapted to populations younger and older than 50 years of age.	Adults who reported any kind of allergy including atopy and anaphylactic allergies showed significantly higher antibody levels compared to persons who did not report any kind of allergy.
E. Garner-Spitzer 2013 doi: 10.4049/jimmunol.1300293	Age and gender matched immunogenicity cohort study	Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10	67 adults	FSME-Immun	This study demonstrates that non-responsiveness is antigen specific. Hepatitis B-vaccine non-responders showed an adequate response to the TBE-vaccine.	n/a

Author, Year, doi¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
F. X. Heinz 2013 doi: 10.3201/eid1901.120458	vac-cina-tion cover-age and TBE in-cidence	Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe	TBE cases in Austria: 8493 Czech Republic: 18196 Slovenia: 8129	FSME-Immun En-cepur	An overall field effectiveness for regularly TBE-vaccinated persons is estimated to be around 99% under best-case scenario and 96% under worst-case assumptions.	n/a
M.E. Remoli [51] 2014 doi: 10.1093/fe-mspd/ftu002	con-trolled immu-nogen-icity co-hort	Anti-tick-borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination	163 62 nat-urally in-fected 101 vac-cinees	FSME-Immun Tico-Vac	In comparison to individuals, which received completed three dose primary vaccination schedule, natural infected participants did not demonstrate an age-dependent decrease of neutralizing antibody levels.	n/a
M. Schuler 2014 doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20756	Swiss Surveil-lance Study	Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011	33 TBE vaccine failures	unspec-ified	not mentioned	Of 33 patients with TBE infection, who had received prior at least three doses of TBE-vaccine, 19 patients were classified as confirmed, three as probable and 11 as possible cases. Incidence couldn't be

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety												
P. Lindblom 2014 doi: 10.1371/journal.pone.0100860	Immunological cross selection study	Factors Determining Immunological Response to Vaccination against Tick Borne Encephalitis Virus in Older Individuals	533 individuals	FSME-Immune	The most important factors determining the immunogenicity are age and number of vaccine doses. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Seropositivity rate for following doses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 dose</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>2 doses</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>3 doses</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>4 doses</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>5 doses</td> <td>96%</td> </tr> </tbody> </table>	Seropositivity rate for following doses		1 dose	52%	2 doses	33%	3 doses	59%	4 doses	84%	5 doses	96%	calculated, because TBE-vaccine coverage in Switzerland is unknown. not mentioned
Seropositivity rate for following doses																		
1 dose	52%																	
2 doses	33%																	
3 doses	59%																	
4 doses	84%																	
5 doses	96%																	
J. Beran 2014 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.028	open-label, single centre, follow-up study	Five-year follow-up after a first booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates long-	323 adults	Encepur	Results in 313 adults demonstrate a first booster dose with Encepur following different vaccination regimens leads to high and long-lasting immunogenicity for at least five years. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">local solicited reactions:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>serious AE</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>local solicited reactions:</td> <td>56%</td> </tr> </tbody> </table>	local solicited reactions:		serious AE	5%	local solicited reactions:	56%	278 adults analyzed for adverse events.						
local solicited reactions:																		
serious AE	5%																	
local solicited reactions:	56%																	

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
		term antibody persistence and safety				pain 55% swelling 6% erythema 8% Systemic solicited reactions: 30% myalgia 17% malaise 7% 14% headache 4% fever 1% thrallgia
R. Schosser 2014 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.072	open-label, multicentre, booster catch-up study	Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: The effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study	125 children (6-15 years) 1115 adults (≥16 years)	FSME Immun & FSME Immun Junior for < 16 years of age	ELISA ≥ 25 U/ml = seroprotective <u>1 previous vaccination</u> Young adults: 82/87 (94.3%) Elderly: 42/45 (93.3%) Children: 12/12 (100%)	n/a <u>2 previous vaccinations</u> Young adults: 229/231 (99.1%) Elderly: 111/115 (96.5%) Children: 79/80 (98.8%) <u>≥4 previous vaccinations</u> Young adults: 299/300 (99.7%)

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
			Young adults: 86/86 (100%) Elderly: 58/59 (98.3%) Children: 14/14 (100%)			Elderly: 187/192 (97.4%)
C. Wittermann 2015 doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.038	open-label, phase IV follow-up study	Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children	267 children	3 x Encepur vs. 2 x FSME Immun + 1 x Encepur	The most important factor for a long lasting TBEV antibody response after a TBE-vaccine booster dose is the number of prior received vaccines, regardless of the time intervals between previous TBE vaccinations. Authors recommend an irregular or completed TBE vaccination series to be continued as if the previous vaccinations had been given according to a regular schedule.	Results demonstrate high antibody persistence following primary vaccination of three doses Encepur Children for up to 5 years (94-98% seroprotectivity). Children receiving a mixed primary immunization series with 2xFSME-Immun and 1xEncepur Children did present a faster decrease of antibody levels with a seroprotectivity of 70% and 85% at 3 year-follow up. Authors recommended that the first booster dose in children vaccinated with Encepur may be extended to 5 years.

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
A. Aerssens 2016 doi: 10.1093/jtm/tav020	open-label, uncontrolled, booster cohort study	Analysis of delayed TBE-vaccine booster after primary vaccination	88 adults (25 – 54 years old)	FSME-Immune	95.5% of participants with booster interval of at least 5 years showed seroprotectivity after on booster dose, with prior 51.1% pre-booster seroprotectivity. Results demonstrate that even 8 years after primary vaccination one booster dose of FSME Immune is sufficient to obtain protective antibody levels and no significant difference between the different time to booster groups was found in relation to pre-or post-booster seroprotectivity.	Adverse events 7/88 (8%) Systemic reactions 5/88 (5.7%) Fever and/or malaise 2/88 (2.3%)
D. Oberle 2016 doi: 10.1097/IN.F.0000000000001073	Retro-spective analysis study of German pediatric database	Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany	2 children (< 17 years old)	1 strain K23 1 unspecified	not mentioned	2 of 22 anaphylactic incidences in Germany between June 01, 2008 and May 31, 2010, after immunization occurred after TBE-vaccination. In 11/22 post-vaccination anaphylaxis cases occurred after first dose vaccination. This lead authors to conclude that either another component in the vaccine was the origin of the anaphylaxis or another

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
S. Hopf 2016 doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.057	non-randomized, controlled, administration route study	Comparable immune responsiveness but increased reactivity after subcutaneous versus intramuscular administration of tick borne encephalitis (TBE) vaccine	116 healthy adults 58 i.m. 58 s.c.	FSME-Immune	Both intramuscular and subcutaneous TBE vaccine administration presented adequate immune response in both genders for booster vaccination. No statement can be done about administration route efficacy in primary vaccination as participants have had a vaccination history.	molecular pathway without need of sensitization started the anaphylaxis. Subcutaneous administration showed significant higher local reactions compared to intramuscular vaccination. Systemic reactions were independent of vaccination route and gender in occurrence and duration. Intensity of systemic side effects was higher after intramuscular vaccination with no gender specific differences.
						<p>local reactogenicity (s.c. / i.m.)</p> <p>54/58 (93.2%) / 29/58 (50%)</p> <p>local pain (s.c. / i.m.)</p> <p>44/58 (75.9%) / 26/58 (44.8%)</p> <p>fever (s.c. / i.m.)</p> <p>0/58 (0%) / 2/58 (3.4%)</p>

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety																				
						systemic reactivity (s.c. / i.m.) 20/58 (34.5%) / 24/58 (41.4%) Serious adverse events: none																				
L. Beskovnik 2016 doi: <i>not available</i> Journal: <i>Zdravniski Vestnik</i> Volume 85; No 7-8	Booster immunogenicity cohort study	Immunogenicity of a booster vaccination against tick-borne encephalitis	76 adults	booster : unspecified FSME-Immunisation history	Seropositivity = ELISA ≥ 10 U/ml After a median interval of 15 years (8-16 years) seropositivity rate was 91.8% (67/73) participants and increased to 100% after booster vaccination.	not mentioned																				
Y. Beck 2016 doi: 10.1128/JVI.02985-15	Comparison of pediatric TBE vaccine	Molecular Basis of the Divergent Immunogenicity of Two Pediatric Tick-Borne Encephalitis Virus Vaccines	301 children (age 1-11 years)	FSME-Immun Junior Encephalitis Vaccines	Seropositivity rate (SPR) = NT > 1:7.7 Age group up	not mentioned																				
					<table border="1"> <thead> <tr> <th>vaccine</th> <th>(n)</th> <th>K23 SPR</th> <th>Nd virus SPR in %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FSME-Immun Junior Encephalitis Vaccines</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Immun J. Encephalitis Vaccines</td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Encepur C.</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	vaccine	(n)	K23 SPR	Nd virus SPR in %	FSME-Immun Junior Encephalitis Vaccines	5	100	100	Immun J. Encephalitis Vaccines	0			Encepur C.	5	100	94		0			
vaccine	(n)	K23 SPR	Nd virus SPR in %																							
FSME-Immun Junior Encephalitis Vaccines	5	100	100																							
Immun J. Encephalitis Vaccines	0																									
Encepur C.	5	100	94																							
	0																									

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety																				
	immunity cohort study				<table border="1"> <tr> <td>3-6</td> <td>FSME-Immun J.</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>3-6</td> <td>Encepur C.</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>96.1</td> </tr> <tr> <td>7-11</td> <td>FSME-Immun J.</td> <td>4</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>7-11</td> <td>Encepur C.</td> <td>5</td> <td>100</td> <td>96.1</td> </tr> </table>	3-6	FSME-Immun J.	5	100	100	3-6	Encepur C.	5	100	96.1	7-11	FSME-Immun J.	4	100	100	7-11	Encepur C.	5	100	96.1	
3-6	FSME-Immun J.	5	100	100																						
3-6	Encepur C.	5	100	96.1																						
7-11	FSME-Immun J.	4	100	100																						
7-11	Encepur C.	5	100	96.1																						
		<p>Neutralizing antibody titers induced by FSME Immun were 100% for Neudoerfl (Nd) and Karlsruhe (K23) strain of the TBEV. While Children immunized with Encepur children showed a 100% seropositivity rate for Karlsruhe strain, only 95.6% showed seropositivity for Neudoerfl strain.</p>																								
K.B. Hertzell 2016 doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.029	prospective controlled, immunosuppressive immunogenicity study	Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open label multi-centre study	66 immunosuppressed patients and 56 controls (Rheumatoid)	FSME-Immun Encepur	<p>Seropositivity = Reciprocal titers of $ED_{50} \geq 5$</p> <p>Seropositivity after 13 months (Immunosuppressed group vs. control)</p> <p>39% (26/66) vs. 79% (44/56)</p> <p>Standard TBE-vaccine primary vaccination schedule of 3 dose < 60 years and 4 dose > 60 years does not give medically immunosuppressed people an appropriate protectivity. Therefore, authors suggest these patients should be carefully informed and receive at least an extra dose of TBE regardless of age.</p>	Serious adverse drug reactions: none																				

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety	
R. Konior 2017 doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.059	prospective, follow up cohort study	Seropersistence of TBE virus antibodies 10 years after first booster vaccination and response to a second booster vaccination with FSME-IMMUN 0.5 mL in adults	Arthritis and M. Bechterew 315 adults (21 – 70 years of age) 262 (at 10 year follow-up)	FSME-Immunion primary vaccination (3 doses) and one booster vaccination 3 years	Time after booster 1-3 years 4 years 5 years 18 – 49 years 50 – 60 years > 60 years 5 years 18 – 49 years	Seropositivity rate (as measured by NT) 100% 239/245 (97.6%) 47/51 (92.2%) 7/9 (77.8%) 237/245 (96.7%)	mild adverse events: 2/47 (4.3%) (fatigue, injection pain, malaise) serious adverse events: none Deaths: none

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
			50 – 60		47/51 (92.)	
			> 60		2% (6/8)	
					75. (0%)	
			7 years		18 – 227/245 (92.)	
					49 (7%)	
			50 – 60		42/51 (82.)	
			> 60		4% (4/8)	
					50. (0%)	
			10 years		18 – 217/245 (92.)	
					49 (7%)	
			50 – 60		38/51 (74.)	
			> 60		5% (3/8)	
					37. (5%)	
<p>This study confirms a booster interval recommendation of 3 years for individuals above 60</p>						

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
					years of age as less than 80% of these subjects showed seroprotectivity prior to the fourth tick season. An extension of booster vaccination in people < 50 years of age may be discussed.	
S. Lotric-Furlan 2017 doi: 10.1111/joim.12625	retrospective age and gender matched comparison study	Tick-borne encephalitis in patients vaccinated against this disease	39 TBE vaccine failures vs. 63 naturally infected	FSME-Immun	Vaccination failure in TBE leads to a more severe illness and occurs predominantly in older people.	not mentioned
E. Garner-Spitzer 2018 doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.076	open-label, controlled Phase IV cohort study	Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias	49 allergic individuals with specific immunotherapy	FSME-Immun	Authors conclude that protection against the TBEV was sufficiently induced with TBE-booster vaccine in allergic individuals and that specific immunotherapy had no significant effect on the protective humoral vaccine responses.	Incidence of adverse events after TBE booster in the allergic groups did not differ from controls and no exacerbations of allergic symptoms were recorded. In the group with specific immunotherapy females showed an equal frequency on side effects compared to males, whereas females showed higher side effects in the

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
E. Dorko 2018 doi: 10.21101/cejph.a.5271	immuno- nogen- icity cross selec- tional study	EFFECTIVENESS OF PRIMARY VACCINA- TION AGAINST TICK- BORNE ENCEPHALI- TIS IN EMPLOYEES OF THE ARMED FORCES	49 non- allergic con- trols 101 adults 22 – 49 years old	FSME- Immun	FSM E-I. 2 dose s 3 dose s	local reactions: 39/70 systemic reactions: 35/70 not mentioned
J. Beran 2019 doi: 10.1016/j.vac- cine.2017.12.081	open- label, Phase IV, follow- up co- hort study	Second five-year fol- low-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis follow- ing different primary vaccination sched- ules demonstrates at least 10 years an- tibody persistence	206 screened 201 en- rolled 191 com- pleted study	En- cephur Adults	Group R = rapid schedule, group C = conven- tional, group A = accelerated conventional. Seroprotectivity in all screened set: Time post- booster- dose 6 years	not mentioned 97 (92 – 99)

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
					7 years 94 (83 – 99)	100 (93 – 100)
					8 years 90 (77 – 97)	98 (90 – 100)
					9 years 90 (77 – 97)	94 (84 – 99)
					10 years 90 (77 – 97)	94 (84 – 99)

Seroprotectivity in per-Protocol set:

Time post-booster-dose	Group R (n), % (95% CI)	Group C % (95% CI)	Group A % (95% CI)
9 years	N = 43 100 (92 – 100)	N = 48 100 (93 – 100)	N = 98 100 (95 – 100)
10 years	N = 43 100 (92 – 100)	N = 49 100 (89 – 100)	N = 99 99 (96 – 100)

Conventional, accelerated or rapid schedule with Encepur Adult (3 doses) followed by a fourth booster dose lead to an adequate protectivity for at least 10 years.

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety																								
E. Poel-labauer 2019 doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.032	prospective, open-label, Phase IV, follow-up cohort study	Seropersistence and booster response following vaccination with FSME-IMMUN in children, adolescents, and young adults	358 children	FSME Immun Junior	Seroprotection after 3-dose primary immunization was 98.3%, 98.0%, 93.7%, 84.9%, and 84.9% at 2, 3, 4, and 5 years, respectively. Results demonstrated a long-term seroprotection in children after the 3 rd dose and after first booster (4 th dose; following table) with FSME-Immun, suggesting a booster interval up to 10 years in young individuals.	serious adverse events: no vaccine-related deaths occurred																								
					<table border="1"> <thead> <tr> <th>Follow-up after 4th dose</th> <th>Antibody seroprotection in % (n)</th> <th>Follow-up after 4th dose</th> <th>Antibody seroprotection in % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 month</td> <td>100.0 (171/171)</td> <td>6 years</td> <td>98.1 (154/157)</td> </tr> <tr> <td>3 years</td> <td>100.0 (167/167)</td> <td>7 years</td> <td>96.8 (151/156)</td> </tr> <tr> <td>4 years</td> <td>100.0 (147/147)</td> <td>8 years</td> <td>95.5 (149/156)</td> </tr> <tr> <td>5 years</td> <td>99.4 (155/156)</td> <td>9 years</td> <td>94.9 (148/156)</td> </tr> <tr> <td>6 years</td> <td>98.1 (154/157)</td> <td>10 years</td> <td>90.3 (140/155)</td> </tr> </tbody> </table>	Follow-up after 4 th dose	Antibody seroprotection in % (n)	Follow-up after 4 th dose	Antibody seroprotection in % (n)	1 month	100.0 (171/171)	6 years	98.1 (154/157)	3 years	100.0 (167/167)	7 years	96.8 (151/156)	4 years	100.0 (147/147)	8 years	95.5 (149/156)	5 years	99.4 (155/156)	9 years	94.9 (148/156)	6 years	98.1 (154/157)	10 years	90.3 (140/155)	
Follow-up after 4 th dose	Antibody seroprotection in % (n)	Follow-up after 4 th dose	Antibody seroprotection in % (n)																											
1 month	100.0 (171/171)	6 years	98.1 (154/157)																											
3 years	100.0 (167/167)	7 years	96.8 (151/156)																											
4 years	100.0 (147/147)	8 years	95.5 (149/156)																											
5 years	99.4 (155/156)	9 years	94.9 (148/156)																											
6 years	98.1 (154/157)	10 years	90.3 (140/155)																											
K.E. Hansson 2019	retrospective data	Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study	53 (5%) vaccine failures	unclear	The study demonstrates that TBE breakthrough did not occur in individuals ≥60 years who had received an extra priming dose (fourth dose in one year after primary	Severity of the Disease mild 10 (19%)																								

Author, Year, doi ¹⁾	Study Type	Original Study Title	Study Population	Vaccine(s)	Outcome: Immunogenicity	Outcome: Safety
doi: 10.1093/cid/ciz176	analysis in Stockholm County	Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years			vaccination of 3 doses), therefore, Authors suggest an extra fourth priming vaccine dose from age 50 and confirm safety of booster doses every 5 years regardless of age.	moderate 21 (40%) severe 22 (42%) lethal 3 (6%) Days median (range) in the ICU 21 (1- artificial 519) ventilation 21 (2- 609)

1) doi = digital object identifier; n/a not applicable



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENCEPUR Erwachsene
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-
Impfstoff (inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:
Inaktiviertes FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis)-Virus, Stamm K23^{1, 2}
1,5 Mikrogramm

- ¹ Wirtssystem: Primäre Hühnerfibroblasten-Zellkulturen (PCEC)
- ² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid 0,3–0,4 mg Al³⁺

Encepur Erwachsene enthält Spuren von Formaldehyd, Chlortetracyclin, Gentamicin und Neomycin, und kann Rückstände von Eiern und Hühnerproteinen enthalten, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Encepur Erwachsene ist eine weißliche, trübe Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung bei Personen ab 12 Jahren gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Die Erkrankung wird durch das FSME-Virus ausgelöst, das durch Zeckenstich übertragen wird.
Angezeigt ist die Impfung insbesondere bei Personen, die sich dauernd oder vorübergehend in Endemiegebieten für FSME aufhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen wird eine Dosis von 0,5 ml verabreicht.

a) Grundimmunisierung

Die Grundimmunisierung besteht aus drei Dosen und wird vorzugsweise während der kälteren Monate verabreicht, um einen Impfschutz während der Hauptrisikozzeit (Frühjahr/Sommer) zu gewährleisten.

Encepur Erwachsene kann gemäß einem der folgenden Impfschemata verabreicht werden:

	Konventionelles Schema	Schnellschema
1. Dosis	Tag 0	Tag 0
2. Dosis	14 Tage bis 3 Monate nach der ersten Dosis*	Tag 7 nach der ersten Dosis
3. Dosis	9 bis 12 Monate nach der zweiten Dosis	Tag 21 nach der ersten Dosis

* Das Impfschema, bei dem die zweite Dosis 14 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wird, wird in Abschnitt 5.1 als beschleunigtes konventionelles Schema bezeichnet.

Tabelle 1

Schnellschema		
	Erste Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
Personen im Alter von 12 bis 49 Jahren	12 bis 18 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung empfohlen	Alle 5 Jahre
Personen im Alter von > 49 Jahren	12 bis 18 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung empfohlen	Alle 3 Jahre
Konventionelles Schema		
	Erste Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
Personen im Alter von 12 bis 49 Jahren	3 Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung	Alle 5 Jahre
Personen im Alter von > 49 Jahren	3 Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung	Alle 3 Jahre

Das Impfschema, bei dem die zweite Dosis 1 bis 3 Monate nach der ersten Dosis verabreicht wird, wird dahingegen als konventionelles Schema bezeichnet.

Das konventionelle Schema ist das bevorzugte Impfschema bei Personen, die einem kontinuierlichem Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Für Personen, die eine schnelle Immunisierung benötigen, wird das Schnellschema verwendet. Frühestmögliche Serokonversion ist ab 14 Tagen nach der zweiten Impfung zu erwarten.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bleiben die Antikörpertiter für mindestens 12 bis 18 Monate (nach dem Schnellschema) bzw. für mindestens 3 Jahre (nach dem konventionellen Schema) bestehen, danach wird eine erste Auffrischimpfung empfohlen.

Für zusätzliche Informationen zur Immunisierung von Personen mit geschwächtem Immunsystem, siehe Abschnitt 4.4.

b) Auffrischimpfungen

Nach Grundimmunisierung mit einem der Impfschemata sollte eine Auffrischimpfung wie folgt verabreicht werden:

Siehe Tabelle 1

Gemäß den offiziellen Empfehlungen der WHO kann Encepur Erwachsene nach Grundimmunisierung mit drei Dosen eines anderen FSME-Zellkultur-Impfstoffes als Auffrischimpfung verabreicht werden.

Art der Anwendung

Vor Gebrauch muss die Impfstoff-Suspension gut geschüttelt werden.

Die Verabreichung erfolgt intramuskulär, vorzugsweise in den M. deltoideus.

Wenn indiziert (z.B. bei hämorrhagischer Diathese), kann Encepur Erwachsene subkutan injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Encepur Erwachsene darf nicht angewendet werden bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Rückstände aus der Herstellung wie Formaldehyd, Chlortetracyclin, Gentamicin, Neomycin, Ei und Hühnerproteine.

Personen mit akuten behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens 2 Wochen nach Genesung geimpft werden.

Eine mit einer Komplikation verlaufene Impfung ist bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff. Dies gilt insbesondere für Nebenwirkungen, die sich nicht auf die Injektionsstelle beschränken.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encepur Erwachsene ist nicht für die Anwendung bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr bestimmt.

Bei Personen, die lediglich aufgrund einer Befragung als „allergisch auf Hühnereiweiß“ oder aufgrund einer positiven Hauttestung als Hühnereiweiß-Allergiker eingestuft werden, besteht in der Regel kein erhöhtes Risiko für die Impfung mit Encepur Erwachsene.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravasal injiziert werden.

Bei unbeabsichtigter intravasaler Verabreichung können Reaktionen bis zum Schock auftreten. Geeignete Sofortmaßnahmen zur Schockbekämpfung sind zu ergreifen.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Im Rahmen der Impfung können angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Vorfeld sind unbedingt geeignete Maßnahmen zur Verhinderung von Verletzungen im Falle einer Ohnmacht zu ergreifen.

Die Impfindikation ist bei Personen, bei denen schwere neurologische Erkrankungen vorliegen, besonders sorgfältig zu stellen.

Gegen andere, durch Zecken – auch gleichzeitig – übertragbare Krankheiten (z.B. Borreliose) ist die FSME-Impfung nicht wirksam.

Nach jedem Zeckenstich sollte auch der Impfstatus gegen Tetanus überprüft werden.



Es wird möglicherweise bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder mit Immundefizienz (einschließlich iatrogenen und altersbedingter Immundefizienz) keine ausreichende Immunantwort erzielt. In diesen Fällen sollte eine serologische Kontrolle der Immunantwort erfolgen und, falls notwendig, eine zusätzliche Impfdosis verabreicht werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Dazu gehören zum Beispiel:

- banale Infekte, auch wenn sie mit subfebrilen Temperaturen (< 38°C) einhergehen,
- ein möglicher Kontakt der zu impfenden Person zu Personen mit ansteckenden Krankheiten,
- Krampfanfälle in der Familie,
- Fieberkrämpfe in der Anamnese der zu impfenden Person. Da fieberhafte Impfreaktionen einen Krampfanfall provozieren können, ist zu erwägen, Kindern mit Krampfnähe Antipyretika zu verabreichen; z. B. bei Totimpfstoffen zum Zeitpunkt der Impfung sowie jeweils 4 und 8 Stunden nach der Impfung,
- Ekzem und andere Dermatosen, lokalisierte Hautinfektionen,
- Behandlung mit Antibiotika oder mit niedrigen Kortikosteroiddosen oder lokal angewendeten steroidhaltigen Präparaten,
- angeborene oder erworbene Immundefekte,
- chronische Erkrankungen sowie nicht progrediente Erkrankungen des ZNS.

Indizierte Impfungen sollen auch bei Personen mit chronischen Erkrankungen durchgeführt werden, da diese Personen durch schwere Verläufe und Komplikationen impfpräventabler Krankheiten besonders gefährdet sind. Personen mit chronischen Erkrankungen sollen über den Nutzen der Impfung im Vergleich zum Risiko der Krankheit aufgeklärt werden. Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse darüber vor, dass eventuell zeitgleich mit der Impfung auftretende Krankheitsschübe ursächlich durch eine Impfung bedingt sein können.

Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit:
Fertigspritze ohne feste Nadel/Kanüle:
Auch wenn in der Verschlusskappe der Spritze kein Naturkautschuklatex nachweisbar ist, kann eine sichere Anwendung von Encepur Erwachsene bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden.

Fertigspritze mit fester Nadel/Kanüle:
Der Nadelschutz ist aus Naturkautschuk gefertigt, der Latex enthält. Latex kann bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt oder in Frage gestellt sein.

Werden gleichzeitig mehrere injizierbare Impfstoffe verabreicht, sind die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen zu verabreichen.

Zeitabstände zu anderen Impfungen

Zeitabstände zu anderen Impfungen sind nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Encepur Erwachsene bei der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollten Schwangere und stillende Mütter nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung geimpft werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien berichtet. Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Weiterhin wird für jede Nebenwirkung auch die entsprechende Häufigkeitskategorie gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) angegeben: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 2

Tabelle 2
Während klinischer Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein
	Häufig	Fieber > 38°C, Erythem an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, grippeähnliche Beschwerden

Tabelle 3
Während der Anwendungserfahrung nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie, Schwindel, Präsynkope, Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Granulom an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Grippeähnliche Beschwerden (einschließlich Fieber, Hyperhidrose, Rigor) treten insbesondere nach der ersten Impfung häufig auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von 72 Stunden wieder ab.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden basierend auf Spontanberichten nach der Markteinführung identifiziert und sind nach Systemorganklassen gelistet. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis von einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich abzuschätzen.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus Spontanberichten nach Markteinführung

Allergische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, Angioödem, Stridor, Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypotonie und andere Kreislaufreaktionen, möglicherweise einhergehend mit vorübergehenden, unspezifischen Sehstörungen, sowie vorübergehende Thrombozytopenie, die auch schwer ausgeprägt sein kann.

Parästhesie wird möglicherweise als Taubheit oder Kribbeln berichtet.

Myalgie und Arthralgie treten im Nackenbereich auf und können auf Meningismus hindeuten. Diese Symptome sind sehr selten und klingen innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden ab.

Gelegentlich wird über Granulom an der Injektionsstelle mit Serombildung berichtet.



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

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Frühsummer-Meningoenzephalitis-Impfstoff (inaktiviert), ATC-Code: J07B A01

In den klinischen Studien wurde ein validierter Neutralisationstest verwendet. Hierbei deutet ein Titer im Neutralisationstest von > 2 auf Seropositivität hin und ein Titer im Neutralisationstest von ≥ 10 wurde als konservativster Schwellenwert gewählt, ab dem die Immunantwort als klinisch bedeutsam erachtet werden kann.

Grundimmunisierung

Zur Untersuchung der Immunogenität und Sicherheit unterschiedlicher Impfschemata zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit Encepur Erwachsene wurden insgesamt 12 klinische Studien (Phase I–IV) mit insgesamt mehr als 2.600 Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt.

Der prozentuale Anteil an Probanden mit FSME-Antikörpertitern im Neutralisationstest (NT) ≥ 10 sowie die entsprechenden mittleren geometrischen Titer (GMT) sind in der Tabelle 4 dargestellt.

Bei Verwendung des Schnellschemas ist eine Serokonversion innerhalb von etwa 14 Tagen nach der zweiten Impfung zu erwarten.

Auffrischimpfungen

Der prozentuale Anteil an Jugendlichen und Erwachsenen mit FSME-Antikörpertitern im Neutralisationstest (NT) ≥ 10 nach der Auf-

frischimpfung ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

10 Jahre nach der Auffrischimpfung	NT ≥ 10: > 97 %, unabhängig von dem zur Grundimmunisierung verwendeten Schema NT GMT: 260–301
------------------------------------	--

Die gemessenen NT und GMT waren unabhängig von dem zur Grundimmunisierung verwendeten Schema gleich hoch.

Publizierte Daten von geimpften Personen, die eine Grundimmunisierung bestehend aus drei Dosen erhalten haben, deuten darauf hin, dass Encepur auch Antikörper gegen einige fernöstliche Isolate des FSME-Virus hervorruft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Daten, aus denen Rückschlüsse auf die Anwendung von Encepur Erwachsene in der Schwangerschaft gezogen werden könnten, liegen nicht vor, da sie nur geringe Aussagekraft zur Sicherheit eines Impfstoffes hinsichtlich der embryonalen und fötalen Entwicklung, des Schwangerschaftsverlaufs und der peri- und postnatalen Entwicklung besitzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Trometamol
- Sucrose
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke
- Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Der Impfstoff darf nach Ablauf des auf der Verpackung des Impfstoffes angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Einmal eingefrorenen Impfstoff nicht mehr verwenden. Nach Anbruch des Behältnisses unverzüglich verabreichen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigspritzen (Typ-I-Glas) sind mit einem Kolbendichtungsstopfen (Brombutyl) und einem Spritzenkolben (Polystyrol) ausgestattet.

Die Fertigspritzen mit fester Nadel/Kanüle (Edelstahl) besitzen einen Nadelschutz (lathaltiger Naturkautschuk), wohingegen die Fertigspritzen ohne feste Nadel/Kanüle einen Luer-Konus mit Verschlusskappe (Styrol-Butadien) aufweisen.

Encepur Erwachsene ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
Packung mit 1 Fertigspritze (mit/ohne Nadel/Kanüle) mit 0,5 ml Suspension.
Packung mit 10 Fertigspritzen (mit/ohne Nadeln/Kanülen) mit je 0,5 ml Suspension.
Packung mit 20 Fertigspritzen (mit/ohne Nadeln/Kanülen) mit je 0,5 ml Suspension (2 × 10 Bündelpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Impfstoff-Suspension vor Gebrauch gut schütteln. Der Impfstoff ist vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe oder Verfärbungen zu überprüfen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg

Mitvertrieb:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1223385
Service Fax: 0800 5555545
E-Mail: de.impfservice@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 465a/91

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Dezember 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. November 2001

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

Tabelle 4

Beschleunigtes konventionelles Schema*		Konventionelles Schema		Schnellschema	
4 Wochen nach der 2. Dosis		2 Wochen nach der 2. Dosis			
NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT
79 %	23	95 %	66	79 %	23
3 Wochen nach der 3. Dosis					
100 %	1.107	100 %	1.155	97 %	51

* Das beschleunigte konventionelle Schema entspricht dem konventionellen Schema, mit dem Unterschied, dass die zweite Dosis 14 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Alle Impfungen müssen vom Arzt mit Chargen-Nr. und Bezeichnung des Präparates (Handelsname) in den Internationalen Impfausweis eingetragen werden. Bitte verwenden Sie dazu die am Impfstoffbehältnis angebrachten Abziehetiketten. Nur eine komplett durchgeführte Impfserie führt zu einem optimalen Impfschutz.

PAE 21724

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENCEPUR Kinder
Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-
Impfstoff (inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,25 ml) enthält:
Inaktiviertes FSME (Frühsommer-Meningo-
enzephalitis)-Virus, Stamm K23^{1, 2}
0,75 Mikrogramm

¹ Wirtssystem: Primäre Hühnerfibroblasten-
Zellkulturen (PCEC)

² Adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid 0,15–0,20 mg Al³⁺

Encepur Kinder enthält Spuren von Form-
aldehyd, Chlortetracyclin, Gentamicin und
Neomycin, und kann Rückstände von Eiern
und Hühnerproteinen enthalten, siehe Ab-
schnitte 4.3 und 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Encepur Kinder ist eine weißliche, trübe In-
jektionssuspension in einer Fertigspritze.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aktive Immunisierung bei Kleinkindern ab
einem Jahr und Kindern bis einschließlich
11 Jahre gegen Frühsommer-Meningoenze-
phalitis (FSME).

Ab 12 Jahren ist ein FSME-Impfstoff für Ju-
gendliche und Erwachsene zu verwenden.

Die Erkrankung wird durch das FSME-Virus
ausgelöst, das durch Zeckenstich übertra-
gen wird. Anzeigt ist die Impfung ins-
besondere bei Kindern, die sich dauernd
oder vorübergehend in Endemiegebieten
für FSME aufhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kleinkinder und Kinder von 1 Jahr bis ein-
schließlich 11 Jahre erhalten alle die gleiche
Dosis von 0,25 ml.

a) Grundimmunisierung

Die Grundimmunisierung besteht aus drei
Dosen und wird vorzugsweise während der
kälteren Monate verabreicht, um einen Impf-
schutz während der Hauptrisikozzeit (Früh-
jahr/Sommer) zu gewährleisten.

Encepur Kinder kann gemäß einem der fol-
genden Impfschemata verabreicht werden:

	Konventionel- les Schema	Schnellschema
1. Dosis	Tag 0	Tag 0
2. Dosis	14 Tage bis 3 Monate nach der ersten Dosis*	Tag 7 nach der ersten Dosis
3. Dosis	9 bis 12 Mo- nate nach der zweiten Dosis	Tag 21 nach der ersten Dosis

* Das Impfschema, bei dem die zweite Dosis
14 Tage nach der ersten Dosis verabreicht

wird, wird in Abschnitt 5.1 als beschleunig-
tes konventionelles Schema bezeichnet.
Das Impfschema, bei dem die zweite Dosis
1 bis 3 Monate nach der ersten Dosis ver-
abreicht wird, wird dahingegen als kon-
ventionelles Schema bezeichnet.

Das konventionelle Schema ist das bevor-
zugte Impfschema bei Personen, die einem
kontinuierlichem Infektionsrisiko ausgesetzt
sind. Für Kinder, die eine schnelle Immuni-
sierung benötigen, wird das Schnellsche-
ma verwendet. Frühestmögliche Serokon-
version ist ab 14 Tagen nach der zweiten
Impfung zu erwarten.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung
bleiben die Antikörpertiter für mindestens
12 bis 18 Monate (nach dem Schnellsche-
ma) bzw. für mindestens 3 Jahre (nach dem
konventionellen Schema) bestehen, danach
wird eine erste Auffrischimpfung empfohlen.

Für zusätzliche Informationen zur Immuni-
sierung von Personen mit geschwächtem
Immunsystem, siehe Abschnitt 4.4.

b) Auffrischimpfungen

Nach Grundimmunisierung mit einem der
oben genannten Schemata genügt eine
Injektion mit 0,25 ml Encepur Kinder, um
einen Impfschutz wieder aufzubauen.

Auffrischimpfungen sollten wie folgt verab-
reicht werden:

Auffrisch- impfung	Konventionel- les Schema	Schnellschema
Erste Auffrisch- impfung	3 Jahre nach der letzten Dosis der Grundim- munisierung	12 bis 18 Mo- nate nach der letzten Dosis der Grundim- munisierung
Folgende Auffrisch- impfungen	Alle 5 Jahre (beginnend 5 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung)	

Ab 12 Jahren ist ein FSME-Impfstoff für Ju-
gendliche und Erwachsene (z. B. Encepur
Erwachsene) zu verwenden.

Gemäß den offiziellen Empfehlungen der
WHO kann Encepur Kinder nach Grundim-
munisierung mit drei Dosen eines anderen
FSME-Zellkultur-Impfstoffes als Auffrisch-
impfung verabreicht werden.

Art der Anwendung

Vor Gebrauch muss die Impfstoff-Suspen-
sion gut geschüttelt werden.

Die Verabreichung erfolgt intramuskulär, vor-
zugsweise in den M. deltoideus oder in den
anterolateralen Bereich des Oberschenkels
(in Abhängigkeit von der Muskelmasse).

Wenn indiziert (z. B. bei hämorrhagischer
Diathese), kann Encepur Kinder subkutan
injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Encepur Kinder darf nicht angewendet
werden bei Personen mit bekannter Über-
empfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen
der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen
Bestandteile oder Rückstände aus der Her-
stellung wie Formaldehyd, Chlortetracyclin,
Gentamicin, Neomycin, Ei und Hühnerpro-
teine.

Kinder mit akuten behandlungsbedürftigen
Erkrankungen sollten frühestens 2 Wochen
nach Genesung geimpft werden.

Eine mit einer Komplikation verlaufene Imp-
fung ist bis zur Klärung der Ursache eine
Kontraindikation gegen eine nochmalige
Impfung mit dem gleichen Impfstoff. Dies
gilt insbesondere für Nebenwirkungen, die
sich nicht auf die Injektionsstelle beschrän-
ken.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Personen, die lediglich aufgrund einer
Befragung als „allergisch auf Hühnereiweiß“
oder aufgrund einer positiven Hauttestung
als Hühnereiweiß-Allergiker eingestuft wer-
den, besteht in der Regel kein erhöhtes Ri-
siko für die Impfung mit Encepur Kinder.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen soll-
ten für den seltenen Fall einer anaphylak-
tischen Reaktion nach Verabreichung des
Impfstoffes stets entsprechende medizi-
nische Behandlungs- und Überwachungs-
möglichkeiten sofort verfügbar sein.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen
intravasal injiziert werden.

Bei unbeabsichtigter intravasaler Verabrei-
chung können Reaktionen bis zum Schock
auftreten. Geeignete Sofortmaßnahmen zur
Schockbekämpfung sind zu ergreifen.

Wie bei jedem Impfstoff wird möglicherweise
nicht bei allen Geimpften eine schützende
Immunantwort erzielt.

Im Rahmen der Impfung können angstbe-
dingte Reaktionen, einschließlich vasova-
galer Reaktionen (Synkope), Hyperventila-
tion oder stressbedingter Reaktionen als
psychogene Reaktion auf die Nadelinjek-
tion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Vor-
feld sind unbedingt geeignete Maßnahmen
zur Verhinderung von Verletzungen im Falle
einer Ohnmacht zu ergreifen.

Die Impfindikation ist bei Kindern, bei denen
schwere neurologische Erkrankungen vorlie-
gen, besonders sorgfältig zu stellen.

Gegen andere – auch gleichzeitig – durch
Zecken übertragbare Krankheiten (z. B.
Borreliose) ist die FSME-Impfung nicht
wirksam.

Bei Kindern im Alter von weniger als 3 Jah-
ren kann hohes Fieber (≥ 39,5°C) auftreten.

Vor allem bei kleineren Kindern kann nach
der ersten Impfung Fieber (> 38°C) auftre-
ten (siehe Abschnitt 4.8); nach der zweiten
Impfung wird dies weniger häufig beobach-
tet. Falls notwendig, sollte hier eine antipy-
retische Behandlung erwogen werden.

Es wird möglicherweise bei Kindern unter
immunsuppressiver Therapie oder mit Im-
mundefizienz (einschließlich iatrogener Im-
mundefizienz) keine ausreichende Immun-
antwort erzielt. In diesen Fällen sollte eine
serologische Kontrolle der Immunantwort
erfolgen und, falls notwendig, eine zusätzli-
che Impfdosis verabreicht werden.

Bei bekannter Latex-Überempfindlichkeit:
Fertigspritze ohne feste Nadel/Kanüle:
Auch wenn in der Verschlusskappe der
Spritze kein Naturkautschuklatex nachweis-



bar ist, kann eine sichere Anwendung von Encepur Kinder bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, nicht sicher belegt werden.

Fertigspritze mit fester Nadel/Kanüle:

Der Nadelschutz ist aus Naturkautschuk gefertigt, der Latex enthält. Latex kann bei Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind, allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt oder in Frage gestellt sein.

Werden gleichzeitig mehrere injizierbare Impfstoffe verabreicht, sind die Impfstoffe in verschiedene Gliedmaßen zu verabreichen.

Zeitabstände zu anderen Impfungen

Zeitabstände zu anderen Impfungen sind nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Entfällt.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien berichtet. Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach

Systemorganklassen gemäß MedDRA gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Weiterhin wird für jede Nebenwirkung auch die entsprechende Häufigkeitskategorie gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) angegeben: 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 ($< 1/10.000$).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Grippeähnliche Beschwerden (einschließlich Hyperhidrose, Rigor und Fieber) treten insbesondere nach der ersten Impfung häufig auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von 72 Stunden wieder ab.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden basierend auf Spontanberichten nach der Markteinführung identifiziert und sind nach Systemorganklassen gelistet. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis von einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich abzuschätzen.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen aus Spontanberichten nach Markteinführung

Allergische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, Erythema exsudativum multiforme, Anschwellen der Schleimhäute, Stridor, Dys-

pnoe, Bronchospasmus, Hypotonie und vorübergehende Thrombozytopenie, die in manchen Fällen auch schwer ausgeprägt sein kann. Allergien können gelegentlich auch Kreislaufreaktionen mit einschließen, möglicherweise einhergehend mit vorübergehenden, unspezifischen Sehstörungen.

Parästhesie wird möglicherweise als Taubheit oder Kribbeln berichtet.

Myalgie und Arthralgie treten im Nackenbereich auf und können auf Meningismus hindeuten. Diese Symptome sind sehr selten und klingen innerhalb weniger Tage ohne Folgeschäden ab.

Gelegentlich wird über Granulom an der Injektionsstelle mit Serombildung berichtet.

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

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Frühsummer-Meningoenzephalitis-Impfstoff (inaktiviert), ATC-Code: J07B A01

In den klinischen Studien wurde ein validierter Neutralisationstest verwendet. Hierbei deutet ein Titer im Neutralisationstest von > 2 auf Seropositivität hin und ein Titer im Neutralisationstest von ≥ 10 wurde als konservativster Schwellenwert gewählt, ab dem die Immunantwort als klinisch bedeutsam erachtet werden kann.

Grundimmunisierung

Zur Untersuchung der Immunogenität und/oder Sicherheit unterschiedlicher Impfschemata zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung mit Encepur Kinder wurden bisher insgesamt 9 klinische Studien (Phase I-IV) mit ca. 3.200 Kindern abgeschlossen.

Der prozentuale Anteil an Kindern mit FSME-Antikörpertitern im Neutralisationstest (NT) ≥ 10 sowie die entsprechenden mittleren geometrischen Titer (GMT) sind in der Tabelle 3 auf Seite 3 dargestellt.

Persistenz der Immunantwort

Die Persistenz der Antikörper bei Kindern ist in der Tabelle 4 auf Seite 3 dargestellt.

Publizierte Daten von geimpften Personen, die eine Grundimmunisierung bestehend aus drei Dosen erhalten haben, deuten darauf hin, dass Encepur auch Antikörper gegen einige fernöstliche Isolate des FSME-Virus hervorruft.

Tabelle 1
Während klinischer Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen bei Kindern im Alter ab 3 Jahren, Schläfrigkeit bei Kindern im Alter von weniger als 3 Jahren
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Selten	Erbrechen, Durchfall
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ bei Kindern im Alter von 1 bis 2 Jahren
	Häufig	Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren, grippeähnliche Beschwerden, Erythem an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Lethargie

Tabelle 2
Während der Anwendungserfahrung nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie, Fieberkrämpfe, Synkope
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Granulom an der Injektionsstelle



Tabelle 3

Konventionelles Schema		Beschleunigtes konventionelles Schema*		Schnellschema	
2 Wochen nach der 2. Dosis					
NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT
98 %	72	91 %	25	Nicht untersucht	
3 Wochen nach der 3. Dosis					
100 %	3.672	100 %	3.335	99 %	57

* Das beschleunigte konventionelle Schema entspricht dem konventionellen Schema, mit dem Unterschied, dass die zweite Dosis 14 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 4

Konventionelles Schema		Beschleunigtes konventionelles Schema*		Schnellschema	
3 Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung				3 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung	
NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT	NT ≥ 10	NT GMT
98 %	459	96 %	233	100 %	475
5 Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung				5 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung	
91 %	244	86 %	109	100 %	588

* Das beschleunigte konventionelle Schema entspricht dem konventionellen Schema, mit dem Unterschied, dass die zweite Dosis 14 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Entfällt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Entfällt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
 Sucrose
 Natriumchlorid
 Wasser für Injektionszwecke

Adjuvans siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Der Impfstoff darf nach Ablauf des auf der Verpackung des Impfstoffes angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
 Nicht einfrieren. Einmal eingefrorenen Impfstoff nicht mehr verwenden.
 Nach Anbruch des Behältnisses unverzüglich verabreichen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Fertigspritzen (Typ-I-Glas) sind mit einem Kolbendichtungsstopfen (Brombutyl)

und einem Spritzenkolben (Polystyrol) ausgestattet.

Die Fertigspritzen mit fester Nadel/Kanüle (Edelstahl) besitzen einen Nadelschutz (latexhaltiger Naturkautschuk), wohingegen die Fertigspritzen ohne feste Nadel/Kanüle einen Luer-Konus mit Verschlusskappe (Styrol-Butadien) aufweisen.

Encepur Kinder ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Packung mit 1 Fertigspritze (mit/ohne Nadel/Kanüle) mit 0,25 ml Suspension.
 Packung mit 10 Fertigspritzen (mit/ohne Nadeln/Kanülen) mit je 0,25 ml Suspension.
 Packung mit 20 Fertigspritzen (mit/ohne Nadeln/Kanülen) mit je 0,25 ml Suspension (2 × 10 Bündelpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Impfstoff-Suspension vor Gebrauch gut schütteln.

Der Impfstoff ist vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe oder Verfärbungen zu überprüfen. Falls solche Abweichungen beobachtet werden, ist der Impfstoff zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GSK Vaccines GmbH
 Emil-von-Behring-Straße 76
 35041 Marburg

Mitvertrieb:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
 80700 München
 Service Tel.: 0800 1223385
 Service Fax: 0800 5555545
 E-Mail: de.impfservice@gsk.com
 http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: PEI.H.02369.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. Dezember 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 30. Januar 2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Alle Impfungen müssen vom Arzt mit Chargen-Nr. und Bezeichnung des Präparates (Handelsname) in den Internationalen Impfausweis eingetragen werden. Bitte verwenden Sie dazu die am Impfstoffbehältnis angebrachten Abziehetiketten. Nur eine komplett durchgeführte Impfserie führt zu einem optimalen Impfschutz.

PAE 21725

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Encepur N/Encepur N Kinder

GlaxoSmithKline AG

Zusammensetzung

Wirkstoff:

Inaktiviertes FSME-Virus des Stammes K23.

Hilfsstoffe:

Encepur N:

Aluminium als Aluminiumhydroxid 0,3–0,4 mg; Formaldehyd ≤0,005 mg; Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan; Saccharose, Natriumchlorid

In Spuren: Chlortetracyclin, Gentamycin, Neomycin, Eierbestandteile (z.B. Ovalbumin, Hühnerproteine).

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Encepur N Kinder:

Aluminium als Aluminiumhydroxid 0,15–0,2 mg; Formaldehyd ≤0,0025 mg; Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan; Saccharose, Natriumchlorid.

In Spuren: Chlortetracyclin, Gentamycin, Neomycin, Eierbestandteile (z.B. Ovalbumin, Hühnerproteine).

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Encepur (Encepur N und Encepur N Kinder) ist eine weisslich trübe Suspension zur intramuskulären oder subkutanen Anwendung.

Encepur N Kinder (Kleinkinder ab dem 1. Geburtstag und Kinder bis zum 12. Geburtstag):

1 Dosis (0,25 mL) enthält 0,75 µg inaktiviertes FSME-Virus. Wirtssystem: Primäre Hühnerfibroblasten-Zellkulturen.

Encepur N (Jugendliche ab dem 12. Geburtstag und Erwachsene):

1 Dosis (0,5 mL) enthält 1,5 µg inaktiviertes FSME-Virus. Wirtssystem: Primäre Hühnerfibroblasten-Zellkulturen.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Aktive Immunisierung bei Kindern ab dem 1. Geburtstag, Jugendlichen und Erwachsenen gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningo-Enzephalitis (FSME), die in verschiedenen Gebieten Europas endemisch ist. Die Impfung dient zum Schutz von Personen, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten aufhalten.

Bei Kleinkindern ab dem 1. Geburtstag und Kindern bis zum 12. Geburtstag ist die FSME-Impfung Encepur N Kinder zu verwenden. Hinsichtlich der Impfung bei Kindern bis zum 3. Geburtstag wird wegen der Nutzen/Risiko-Abwägung auf die aktuelle Empfehlung des BAG (Bundesamt für Gesundheit) verwiesen.

Ab dem 12. Geburtstag ist für die FSME-Impfung für Jugendliche und Erwachsene Encepur N zu verwenden.

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Kleinkinder ab dem 1. Geburtstag und Kinder bis zum 12. Geburtstag:

Eine Dosis Encepur N Kinder à 0,25 mL verwenden.

Jugendliche ab dem 12. Geburtstag und Erwachsene:

Eine Dosis Encepur N à 0,5 mL verwenden.

a) Grundimmunisierung

Für einen ausreichenden Schutz während der Risikosaison (Frühling/Sommer) erfolgt die Grundimmunisierung vorzugsweise in der kalten Jahreszeit. Sie besteht aus je 3 Dosen mit 0,25 mL (Encepur N Kinder) bzw. mit 0,5 mL (Encepur N) ab 12 Jahren.

Konventionelles Schema:

- 1. Impfdosis am Tag 0.
- 2. Impfdosis 1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung.
- 3. Impfdosis 9 bis 12 Monate nach der 2. Impfung.

Die zweite Impfung kann vorgezogen werden und 14 Tage nach der 1. Impfung erfolgen.

Das konventionelle Impfschema ist das bevorzugte Impfschema bei Personen, die einem kontinuierlichen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Eine frühestmögliche Serokonversion ist 14 Tage nach der 2. Impfung zu erwarten.

Für Personen, die eine schnelle Immunisierung benötigen, kann ein Schnellschema verwendet werden.

Schnellschema:

- 1. Impfdosis am Tag 0.
- 2. Impfdosis am Tag 7.
- 3. Impfdosis am Tag 21.

Eine frühestmögliche Serokonversion ist 14 Tage nach der 2. Impfung zu erwarten.

Nach Abschluss der Grundimmunisierung bleiben die Antikörper beim konventionellen Impfschema für mindestens 3 Jahre und beim Schnellschema für mindestens 12-18 Monate bestehen, danach ist eine erste Auffrischimpfung zu empfehlen.

Bei Personen mit Immundefizienz und Personen ab dem 60. Lebensjahr sollte 30 bis 60 Tage nach der 2. Impfung (konventionelles Schema), beim Schnellschema nach der 3. Impfung, eine Antikörperkontrolle und gegebenenfalls eine zusätzliche Impfung durchgeführt werden.

Siehe auch Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

b) Auffrischimpfungen

Bei Kindern bis zum 12. Geburtstag genügt nach der Grundimmunisierung mit einem der beiden Schemata eine Injektion mit 0,25 mL Encepur N Kinder, um einen Impfschutz wieder aufzubauen. Nach dem 12. Geburtstag ist Encepur N (0,5 mL) zu verwenden.

Die erste Auffrischimpfung sollte nicht später als 3 Jahre nach der 3. Dosis erfolgen. Für die Immunisierung nach dem Schnellschema wird die erste Auffrischimpfung bereits nach 12–18 Monaten empfohlen.

Aufgrund von klinischen Studienergebnissen zur Langzeitpersistenz des Immunschutzes sollten folgende Abstände bei der Auffrischimpfung eingehalten werden:

Konventionelles Schema:

Alter	1. Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
1–49 Jahre	Nach 3 Jahren	Alle 5 Jahre
Ab 50 Jahre	Nach 3 Jahren	Alle 3 Jahre

Schnellschema:

Alter	1. Auffrischimpfung	Alle weiteren Auffrischimpfungen
1–49 Jahre	Nach 12–18 Monaten	Alle 5 Jahre
Ab 50 Jahre	Nach 12–18 Monaten	Alle 3 Jahre

Anwendung

Die Applikation erfolgt intramuskulär, vorzugsweise in den Oberarm (M. deltoideus). Wenn indiziert (z.B. bei hämorrhagischer Diathese), kann Encepur N und Encepur N Kinder auch subkutan injiziert werden.

Der Impfstoff darf nicht intravasal injiziert werden.

Nach der Grundimmunisierung mit einem anderen Zellkulturimpfstoff gegen FSME (3 Dosen), kann die Auffrischimpfung mit Encepur N Kinder (0,25 mL) bis zum 12. Geburtstag bzw. Encepur N (0,5 mL) ab dem 12. Geburtstag vorgenommen werden.

Kontraindikationen

Encepur darf nicht angewendet werden bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der unter Zusammensetzung genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Rückstände aus der Herstellung wie Formaldehyd, Chlortetracyclin, Gentamicin, Neomycin, Ei und Hühnerproteine.

Personen mit akuten behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens 2 Wochen nach Genesung geimpft werden.

Eine mit einer Komplikation verlaufene Impfung ist bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff. Dies gilt insbesondere für Nebenwirkungen, die sich nicht auf die Injektionsstelle beschränken.

Encepur N (0,5 mL) ist nicht für die Anwendung bei Kindern bis zum 12. Geburtstag bestimmt.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Wie bei allen durch Injektion zu verabreichenden Impfstoffen müssen immer geeignete medizinische Behandlung- und Überwachungsmöglichkeiten für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes bereitstehen.

Bei Personen, die lediglich aufgrund einer Befragung als «allergisch auf Hühnereiweiss» oder aufgrund einer positiven Hauttestung als Hühnereiweiss-Allergiker eingestuft werden, besteht in der Regel kein erhöhtes Risiko für die Impfung mit Encepur N und Encepur N Kinder.

In den äusserst seltenen Fällen, in denen Personen nach dem Verzehr von Hühnereiweiss mit klinischen Symptomen wie Urtikaria, Lippen- und Epiglottisödem, Laryngo- oder Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder Schock reagieren, soll die Impfung nur unter sorgfältiger klinischer Überwachung und der Möglichkeit einer sofortigen Therapie erfolgen.

Der Impfstoff darf nicht intravasal injiziert werden. Bei unbeabsichtigter intravasaler Applikation können Reaktionen bis zum Schock auftreten. Geeignete Sofortmassnahmen zur Schockbekämpfung sind zu ergreifen.

Angstreaktionen einschliesslich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder Stressreaktionen können im Rahmen einer Impfung als psychogene Reaktion auf die Spritze auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Es sind unbedingt Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen im Rahmen von Ohnmachtsanfällen zu verhindern.

Bei Kindern und Erwachsenen mit vorbestehenden ZNS-Erkrankungen ist die Indikation zur Impfung sorgfältig abzuwägen, da eine ungünstige Beeinflussung der Erkrankung nicht auszuschliessen ist.

Nach jedem Zeckenstich sollte auch der Impfstatus gegen Tetanus überprüft werden.

Gegen andere, durch Zecken – auch gleichzeitig – übertragbare Krankheiten (z.B. Borreliose) ist die FSME-Impfung nicht wirksam.

Bei Kindern unter 3 Jahren kann hohes Fieber ($\geq 39,5$ °C) auftreten; in klinischen Studien wurde dies bei <3% der Kinder unter drei Jahren beobachtet.

Vor allem bei Kindern von 3-11 Jahren kann nach der ersten Impfung Fieber (≥ 38 °C) auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»); nach der zweiten Impfung wird dies weniger häufig beobachtet. Falls notwendig sollte hier eine antipyretische Behandlung erwogen werden.

Wie bei allen Impfstoffen kann nicht gewährleistet werden, dass bei allen geimpften Personen ein vollständiger Schutz erreicht wird.

Bei Patienten mit Immunschwäche und Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten, und bei älteren Personen über 60 Jahren induziert die Impfung möglicherweise keine adäquate Immunantwort. Bei diesen Patienten sollte 30 bis 60 Tage nach der 2. Impfung (konventionelles Schema), bzw. beim Schnellschema nach der 3. Impfung, die Antikörperreaktion mit serologischen Methoden beurteilt und gegebenenfalls eine zusätzliche Impfstoffdosis verabreicht werden (siehe unter «Dosierung/Anwendung»).

Personen, die gegenüber Latex empfindlich sind:

Fertigspritze ohne fixe Nadel:

In der Schutzkappe der Fertigspritze ist kein Naturkautschuklatex nachweisbar, die sichere Anwendung von Encepur N resp. Encepur N Kinder bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht.

Fertigspritze mit fixer Nadel:

Die Nadelschutzkappe ist aus latexhaltigem Naturkautschuk hergestellt, der bei latexempfindlichen Personen allergische Reaktionen auslösen kann.

Interaktionen

Während einer immunsuppressiven Therapie kann der Impferfolg eingeschränkt oder in Frage gestellt sein.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem anderen Impfstoff müssen getrennte Injektionsstellen an unterschiedlichen Extremitäten gewählt werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Kontrollierte Studien sind weder bei trächtigen Tieren noch bei schwangeren Frauen durchgeführt worden. Daher sollte Encepur N schwangeren Frauen und stillenden Müttern nur mit Vorsicht und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien mit Encepur N durchgeführt, die die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, untersucht haben (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen»). Einige der im Kapitel «Unerwünschte Wirkungen» beschriebenen Nebenwirkungen könnten Einfluss auf die Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken, oder Maschinen zu bedienen, haben.

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund von Daten aus drei kontrollierten, randomisierten klinischen Phase III/IV Studien mit 2795 Teilnehmern in der Altersgruppe 1-12 Jahre und insgesamt 4 kontrollierten, randomisierten klinischen Phase I und III Studien über 12 Jahre (Jugendliche und Erwachsene) mit 2664 Teilnehmern haben sich folgende Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen ergeben.

Es wurden die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

«Sehr häufig» ($\geq 1/10$), «häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «gelegentlich» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), «sehr selten» ($< 1/10'000$).

Grippeähnliche Symptome einschliesslich Fieber treten insbesondere nach der ersten Impfung häufig auf und klingen im Allgemeinen innerhalb von 72 Stunden wieder ab.

Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Vorübergehende Schmerzen am Injektionsort (31% bei unter 12-Jährigen, 46% bei über 12-Jährigen und Erwachsenen).

Häufig: Rötung; Schwellung.

Sehr selten: Granulom*) am Injektionsort, ausnahmsweise mit Serombildung.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Fieber ≥ 38 °C bei 1- bis 2-Jährigen (14%); Malaise bei über 12-Jährigen und Erwachsenen (10%).

Häufig: Fieber ≥ 38 °C bei 3- bis 11-Jährigen (7%), Jugendlichen und Erwachsenen; Malaise, Lethargie bei unter 12-Jährigen; Grippeähnliche Symptome (Schweissausbrüche, Schüttelfrost) bei allen Geimpften.

Sehr selten: Erschöpfung*), Kraftlosigkeit*) bei über 12-Jährigen und Erwachsenen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit bei unter 3-Jährigen (14%); Kopfschmerzen bei ≥ 3 -Jährigen, Jugendlichen und Erwachsenen (12%).

Sehr selten: Parästhesien*) (z.B. Kribbeln, Taubheitsgefühl) bei allen Altersgruppen; zerebrale Krampfanfälle mit und ohne Fieber bei unter 12-Jährigen; Präsynkope*), Synkope*), Schwindelgefühl*) bei über 12-Jährigen und Erwachsenen; Synkope*) bei unter 12-Jährigen.

In Einzelfällen wurden nach FSME-Impfungen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Enzephalitiden, Meningoenzephalitiden inkl. akute demyelinisierende Enzephalomyelitis, Leukoenzephalomyelitis, Verschlechterung einer vorbestehenden entzündlichen ZNS-Erkrankung, Krampfanfälle, aseptische Meningitis, (Querschnitts)Myelitis, extrapyramidal-motorische Störungen wie Dyskinesien und Dystonien, Vestibularneuritis, Oculomotorius-Paresen, Facialis paresen usw.) oder des peripheren Nervensystems, einschliesslich aufsteigender Lähmungen bis hin zur Atemlähmung (z.B. Guillain-Barré-Syndrom), beschrieben.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelbeschwerden (12% bei über 12-Jährigen und Erwachsenen).

Häufig: Muskelbeschwerden (bei unter 12-Jährigen); Gelenkbeschwerden.

Sehr selten: Muskel- und Gelenkbeschwerden im Nackenbereich*).

Myalgien und Arthralgien im Nackenbereich können das Bild eines Meningismus ergeben. Diese Symptome sind sehr selten und klingen innerhalb weniger Tage folgenlos ab.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen (**selten** bei unter 12-Jährigen).

Selten: Durchfallartiger Stuhl (**sehr selten** bei über 12-Jährigen).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Lymphadenopathie*).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Allergische Reaktionen*), welche in Einzelfällen auch schwerwiegend sein können, z.B. generalisierte Urtikaria, Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, Schwellung der Schleimhäute, Stridor, Dyspnoe, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und andere Kreislaufreaktionen (eventuell mit vorübergehenden, unspezifischen Sehstörungen), vorübergehende Thrombozytopenie.

*) Diese Nebenwirkungen wurden basierend auf Spontanmeldungen nach der Markteinführung identifiziert. Da diese Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis von einer Population unbekannter Grösse gemeldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich einzuschätzen.

Überdosierung

Nach der Verabreichung von 3 µg Virus pro Impfung nimmt das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen deutlich zu.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J07BA01

Eigenschaften

Encepur (Encepur N und Encepur N Kinder) ist eine weissliche, trübe Suspension und enthält gereinigte, auf primären Hühnerfibroblasten-Zellkulturen gezüchtete, inaktivierte FSME-Viren. Das Präparat enthält zur Verstärkung der Immunantwort Aluminiumhydroxid.

Immunogenität

Es ergeben sich bei Verwendung des konventionellen Impfschemas sowohl für Encepur N und Encepur N Kinder jeweils folgende Serokonversionsraten (ELISA-Test):

4 Wochen nach 1. Impfung (Tag 28) ca. 50% der Impflinge.

2 Wochen nach 2. Impfung (Tag 42) ca. 98% der Impflinge.

2 Wochen nach 3. Impfung (Tag 314) ca. 99% der Impflinge.

Unter Anwendung des Schnellschemas erfolgt mit Encepur N und Encepur N Kinder jeweils innerhalb von ca. 14 Tagen eine Serokonversion (ELISA-Test):

nach der 2. Impfung (Tag 21) ca. 90% der Impflinge.

nach der 3. Impfung (Tag 35) ca. 99% der Impflinge.

Pharmakokinetik

Für Impfstoffe können im Allgemeinen keine pharmakokinetischen Daten vorgelegt werden.

Präklinische Daten

Die geringe Menge an Hühnereiweiss im Impfstoff, die von der Zellkultur stammt, verursachte nach experimenteller Anwendung bei Versuchstieren (Meerschweinchen) keine allergischen Reaktionen.

Sonstige Hinweise**Inkompatibilitäten**

Der Impfstoff darf nicht in der gleichen Spritze mit anderen Präparaten vermischt werden.

Haltbarkeit

Das Verfalldatum ist auf jeder Packung angegeben; das Präparat darf nach Ablauf dieses Datums nicht mehr verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (+2 bis +8 °C) lagern, vor Licht schützen.

Nicht einfrieren! Eingefrorenen Impfstoff nicht mehr verwenden!

Nach dem Öffnen des Behältnisses ist der Inhalt sofort zu verbrauchen.

Hinweise für die Handhabung

Vor Gebrauch muss die Impfstoff-Suspension gut geschüttelt werden.

Zulassungsnummer

Encepur N: 00627 (Swissmedic).

Encepur N Kinder: 00628 (Swissmedic).

Packungen**Encepur N:**

1 Spritze zu 0,5 mL (B)

10 Spritzen zu 0,5 mL (B)

Encepur N Kinder:

1 Spritze zu 0,25 mL (B)

10 Spritzen zu 0,25 mL (B)

Zulassungsinhaberin

GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee.

Stand der Information

August 2019.



FSME-IMMUN Erwachsene

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FSME-IMMUN Erwachsene
Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze
(Inaktivierter, Ganzvirus-)Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus^{1,2} (inaktiviert) (Stamm Neudörf) 2,4 µg

¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid (0,35 mg Al³⁺)

² hergestellt in Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen (CEF-Zellen)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.
Nach dem Aufschütteln ist der Impfstoff eine weißliche, opaleszente Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FSME-IMMUN Erwachsene dient bei Personen ab dem Alter von 16 Jahren und älter zur aktiven (prophylaktischen) Immunisierung gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME).

Hinsichtlich der Notwendigkeit, des Zeitpunktes und der Intervalle der Impfung wird auf die offizielle Impfpflichtempfehlung verwiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle Personen ab dem Alter von 16 Jahren gleich und besteht aus 3 Teilimpfungen von FSME-IMMUN Erwachsene.

Die erste und die zweite Dosis sollten im Abstand von 1 bis 3 Monaten verabreicht werden.

Wird eine Schnellimmunisierung benötigt, kann die zweite Dosis zwei Wochen nach der ersten verabreicht werden.

Nach den ersten beiden Dosen wird ein ausreichender Impfschutz für die aktuelle Zeckensaison erwartet (siehe Abschnitt 5.1). Die dritte Dosis sollte innerhalb von 5 bis 12 Monaten nach der zweiten Impfung gegeben werden.

Nach der dritten Dosis hält der Impfschutz für mindestens 3 Jahre an.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Beginn der saisonalen Zeckenaktivität im Frühjahr bestehen soll, liegt der bevorzugte Zeitpunkt für die erste und zweite Teilimpfung in den Wintermonaten.

Die Grundimmunisierung sollte idealerweise mit der dritten Teilimpfung noch in derselben Zeckensaison abgeschlossen werden, spätestens jedoch vor dem Start der nächsten Zeckensaison.

Grundimmunisierung	Dosis	Normales Impfschema	Schnellimmunisierung
1. Dosis	0,5 ml	beliebiger Zeitpunkt	beliebiger Zeitpunkt
2. Dosis	0,5 ml	1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung	14 Tage nach der 1. Impfung
3. Dosis	0,5 ml	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung

Auffrischimpfungen

Personen im Alter von 16 bis 60 Jahren

Die erste Auffrischimpfung sollte 3 Jahre nach der dritten Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Die weiteren Auffrischimpfungen sollten alle 5 Jahre nach der letzten Auffrischimpfung verabreicht werden.

Personen über 60 Jahre

Im Allgemeinen sollten bei Personen über 60 Jahre die Abstände zwischen den Auffrischimpfungen 3 Jahre nicht überschreiten.

Auffrischimpfungen ≥ 16 bis < 60 Jahre	Dosis	Zeitpunkt
1. Auffrischimpfung	0,5 ml	3 Jahre nach der 3. Impfung
weitere Auffrischimpfungen	0,5 ml	alle 5 Jahre

Auffrischimpfungen ≥ 60 Jahre	Dosis	Zeitpunkt
alle Auffrischimpfungen	0,5 ml	alle 3 Jahre

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände zwischen den einzelnen Dosen (Grundimmunisierung und Auffrischimpfungen) kann die Schutzwirkung der geimpften Personen im Zeitraum zwischen den Impfzeitpunkten unzureichend sein (siehe Abschnitt 5.1).

Personen mit geschwächter Immunabwehr (einschließlich Personen unter immunsuppressiver Therapie)

Es liegen keine spezifischen klinischen Daten vor, die Basis einer Dosierungsempfehlung sein könnten. Aber es kann die Bestimmung der Antikörperkonzentration vier Wochen nach der zweiten Teilimpfung in Betracht gezogen werden. Falls ein schützender Antikörperspiegel nicht erreicht wurde, kann die Verabreichung einer zusätzlichen Dosis in Erwägung gezogen werden. Das gilt auch für alle weiteren Auffrischimpfungen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injektion in den Oberarm (M. deltoideus) verabreicht werden. Eine versehentliche intravasculäre Verabreichung ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder einen der Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamycin, Protaminsulfat). Es sollten neben Neomycin und Gentamycin

weitere Kreuzallergien mit anderen Aminoglykosiden in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Überempfindlichkeit gegen Eiweiß, Hühnereiweiß (anaphylaktische Reaktion nach oraler Aufnahme von Eiweiß) und Latex (z. B. eine anaphylaktische Reaktion) kann bei sensibilisierten Personen schwere allergische Reaktionen hervorrufen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei moderaten oder schweren akuten Erkrankungen (mit oder ohne Fieber) soll die FSME-Impfung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten bereit stehen.

Eine nicht-schwerwiegende Allergie gegen Eiweiß stellt in der Regel keine Gegenanzeige für eine Impfung mit FSME-IMMUN Erwachsene dar. Trotzdem sollen diese Personen nur unter geeigneter medizinischer Überwachung und der Möglichkeit einer Notfalltherapie von Überempfindlichkeitsreaktionen geimpft werden.

Das Behältnis dieses Arzneimittels enthält Gummi aus Latex, was zu schweren allergischen Reaktionen bei Personen führen kann, die auf Latex allergisch sind.

Eine Dosis enthält weniger als 1 mmol Kalium und Natrium, d. h. das Arzneimittel ist praktisch „frei von Kalium und Natrium“.

Eine intravasculäre Anwendung ist unbedingt zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Schock, auftreten können.

Bei Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, wird möglicherweise keine schützende Immunantwort erreicht.

Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit einer Auffrischimpfung für erforderlich erachtet, wird empfohlen diese Tests in einem erfahrenen, qualifizierten Labor vornehmen zu lassen. Wegen der Kreuzreaktionen mit präexistierenden Antikörpern, die aus natürlicher Exposition stammen können, oder die durch frühere Impfungen gegen andere Flaviviren (wie z. B. Japanisches Enzephalitis-, Gelbfieber-, Dengue-Virus) bedingt sein können, kann es zu falsch-positiven Resultaten kommen.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung eines Impflings muss das Risiko einer möglichen FSME-Infektion gegen das Risiko einer ungünstigen Beeinflussung der Autoimmunerkrankung durch die Impfung mit FSME-IMMUN Erwachsene abgewogen werden.



Die Impfindikation ist bei Personen mit bestehenden zerebralen Erkrankungen wie aktiven demyelinisierenden Erkrankungen oder schwer einstellbarer Epilepsie besonders sorgfältig zu stellen.

Es liegen keine Daten zur Prophylaxe mit FSME-IMMUN Erwachsene nach einem Zeckenbiss vor.

Wie bei allen Impfstoffen kann FSME-IMMUN Erwachsene möglicherweise nicht alle Impfungen vollständig gegen eine FSME-Infektion schützen. Nähere Angaben zur Impfung von Personen mit einem geschwächtem Immunsystem und Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, siehe Abschnitt 4.2.

Durch Zeckenbisse können auch andere Infektionen als FSME übertragen werden, inklusive bestimmter Pathogene, die manchmal ein klinisches Bild hervorrufen können, das einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähnelt. FSME-Impfstoffe schützen nicht gegen Borrelioseninfektionen. Daher sollte jeder Impfling beim Auftreten klinischer Zeichen und Symptome einer eventuellen FSME-Infektion sorgfältig auf die Möglichkeit, anderer Ursachen hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen vor. Die gleichzeitige Verabreichung von FSME-IMMUN Erwachsene mit anderen Impfstoffen sollte nur gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe anderer injizierbarer Impfstoffe sind verschiedene Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmaßen, zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Schwangeren mit FSME-IMMUN Erwachsene vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob FSME-IMMUN Erwachsene in die Muttermilch übertritt.

Deshalb darf FSME-IMMUN Erwachsene Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung verabreicht werden, wenn eine dringende Notwendigkeit für einen Schutz gegen eine FSME-Infektion besteht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-IMMUN Erwachsene die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte daran gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die errechneten Häufigkeiten basieren auf einer Datenanalyse von insgesamt 7 klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN Erwachsene. Es wurden die Nebenwirkungen nach drei Impfungen im Alter von 16 bis 65 Jahren (3.512 Personen nach der ersten Impfung, 3.477 Personen nach der zweiten Impfung und 3.472 Personen nach der dritten Impfung) ausgewertet. Die Nebenwirkungen, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden, sind gemäß dem empfohlenen System zur Klassifizierung der Häufigkeiten angegeben:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Über die folgenden, weiteren Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website:www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung zur Überdosierung. Aufgrund der Darreichungsform des Impfstoffs ist eine versehentliche Überdosierung an Volumen unwahrscheinlich. Werden Dosen in kürzerem zeitlichen Abstand als empfohlen oder mehr Dosen als gewünscht verabreicht, können Nebenwirkungen auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfstoff, ATC Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Die Schutzrate des früheren und heutigen FSME-Impfstoffs wurde anhand einer Dauerüberwachung ermittelt, in die seit 1984 die gesamte österreichische Bevölkerung einbezogen wurde. In dieser Überwachung wurde eine Schutzrate von über 90 % nach der zweiten Teilimpfung und über 97 % nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas (3 Teilimpfungen) berechnet.

Systemorganklassen	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	Schläfrigkeit	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Erbrechen	Durchfall, Bauchschmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle: z. B. Schmerzen	Müdigkeit, Krankheitsgefühl	Pyrexie, Blutungen an der Injektionsstelle	Reaktionen an der Injektionsstelle wie: Rötung, Verhärtung, Schwellung, Juckreiz, Missempfindungen, Wärmegefühl



FSME-IMMUN Erwachsene

Systemorganklassen	Häufigkeit*
	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster (ausgebrochen bei präexponierten Patienten)
Erkrankungen des Immunsystems	Auftreten oder Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen (z. B. Multipler Sklerose), anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Demyelinisierende Erkrankungen (akute disseminierte Enzephalomyelitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myelitis, Myelitis transversa), Enzephalitis, Krämpfe, aseptische Meningitis, Meningismus, Störungen der Sinnesempfindungen und Bewegungsstörungen (Gesichtslähmung, Lähmung/Parese, Neuritis, Dysästhesie, Hypästhesie, Parästhesie), Neuralgie, Sehnerventzündung,
Augenerkrankungen	Sehver schlechterungen, Lichtscheu, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzkrankungen	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Hautausschlag (erythematös, makulopapulös), Juckreiz, Dermatitis, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen, Gelenkschwellung, Nackenschmerzen, muskuloskeletale Steifigkeit (einschließlich Nackensteifheit), Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Asthenie, Ödeme, Bewegungseinschränkung eines Gelenkes an der Injektionsstelle wie Gelenkschmerz, Knötchen und Entzündung

* Der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls der Häufigkeiten ist mit $3/n$ berechnet. Dabei repräsentiert „n“ die Anzahl der Personen, die in allen klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN Erwachsene behandelt wurden. Daher stellt die errechnete Häufigkeit „selten“ die theoretische, maximale Häufigkeit dieser Ereignisse dar.

Tabelle 1:
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
in Personengruppen von 16–65 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate¹, % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tabelle 2:
Schnellimmunisierung, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT

Dosen	ELISA ²		NT ²	
	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung
Serokonversionsrate, Personengruppe von 16–49 Jahren, % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Serokonversionsrate, Personengruppe ≥ 50 Jahre, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ ermittelt 21 Tage nach jeder Dosis

² Cut-Off der Serokonversion: ELISA-Wert > 126 VIEU/ml; NT ≥ 1 : 10

Auf der Basis einer Dauerüberwachung der gesamten österreichischen Bevölkerung aus den Jahren 2000 bis 2006 wurde eine Schutzrate von 99 % errechnet, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen aller korrekt geimpften Personen ergab.

Die Schutzrate ist nach den ersten zwei Impfungen, d. h. vor der Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas durch die dritte, reguläre Impfung sowohl bei den normalen Impfabständen als auch bei der Schnellimmunisierung mindestens gleich hoch. Sie ist aber signifikant niedriger bei denjenigen Patienten, die in irregulären Abständen geimpft wurden.

In klinischen Studien mit FSME-IMMUN Erwachsene wurde die Seropositivität als ein ELISA-Wert von > 126 VIEU/ml oder eine NT Titer-Konzentration von ≥ 10 definiert. Die gesammelten Serokonversionsraten wurden durch ELISA und dem Neutralisationstest 21 Tage nach der zweiten und dritten Impfung bestimmt und sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Die höchsten Serokonversionsraten, bestimmt mittels ELISA und Neutralisationstiter, wurden in beiden Altersgruppen nach der dritten Dosis erreicht. Deshalb ist die Vervollständigung des kompletten Grundimmunisierungsschemas notwendig, um bei möglichst allen Personen eine Schutzwirkung zu erhalten.

Die Schnellimmunisierung mit FSME-IMMUN Erwachsene ergab frühestens 14 Tage nach der zweiten Impfung (89,3 %) und 7 Tage nach der dritten Impfung hohe Serokonversionsraten ermittelt mit dem NT.

Die Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz der FSME-Antikörper untersuchte, unterstützen die Notwendigkeit einer ersten Auffrischimpfung spätestens drei Jahre nach der Grundimmunisierung. Bei Erwachsenen bis zum Alter von 50 Jahren blieben die Serokonversionsraten, bestimmt mittels NT, bis zu 5 Jahre nach der ersten Auffrischimpfung hoch (94,3 %). Bei Personen im Alter von 50–60 Jahren waren die Werte nur geringfügig niedriger (> 90,2 %), was einen 5-jährigen Abstand der Auffrischimpfungen bei Personen unterhalb von 60 Jahren unterstützt.

Die FSME-Impfung erzeugt statistisch äquivalente Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen europäische, sibirische und fernöstliche FSME-Virusstämme. In einer veröffentlichten klinischen Prüfung wurden beträchtliche neutralisierende Antikörper auch gegen das Virus des Hämorrhagischen Omsk-Fiebers durch Kreuzreaktion induziert, wenn auch mit niedrigeren Antikörper-Titern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten auf der Basis von konventionellen Pharmakologie-Studien zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke
Sucrose
hydratisiertes Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf FSME-IMMUN Erwachsene nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in Fertigspritzen (Typ I Glas) mit oder ohne Kanüle. Die Fertigspritzen werden mit Gummistopfen (Halogenbutyl) verschlossen. Das Behältnis kann Latex enthalten (siehe Abschnitt 4.4). Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 100 Stück. Die TipCap-Packung (Spritze ohne Kanüle) kann bis zu 2 Nadeln verschiedener Größe enthalten. Alle Nadeln sind steril und zum Einmalgebrauch gedacht. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

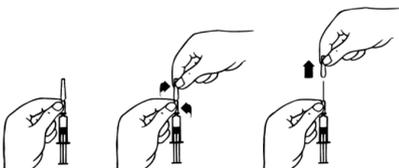
6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln sollte FSME-IMMUN Erwachsene eine weißliche, durchsichtige, homogene Suspension sein. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und/oder auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte irgendeine Veränderung im Aussehen stattgefunden haben, darf der Impfstoff nicht verabreicht werden. Unverbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sollten gemäß den lokalen Bestimmungen entsorgt werden.

Für die Fertigspritze mit Kanüle: Entfernen der Nadelschutzkappe:

1. Die Spritze an dem unteren Teil der Nadelschutzkappe, der am Glaskörper aufsitzt, festhalten.
2. Mit der anderen Hand den darüber liegenden Teil der Nadelschutzkappe zwischen Daumen und Zeigefinger nehmen und die beiden Teile gegeneinander verdrehen (Sollbruchstelle).
3. Die abgetrennte Nadelschutzkappe in Längsrichtung von der Nadel abziehen.



Nach Abnahme der Nadelschutzkappe ist FSME-IMMUN Erwachsene sofort zu verwenden.

Längeres, ungeschütztes Liegenlassen der Injektionsspritze kann zu Sterilitätsverlusten und/oder Verstopfung der Nadel führen. Daher soll die Nadelschutzkappe der Fertigspritze nur nach dem Aufschütteln, unmittelbar vor Gebrauch abgenommen werden.

Zusatzinformation für die Spritze ohne Kanüle

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses soll die Nadel sofort aufgesetzt werden. Vor der Verabreichung die Nadelschutzkappe entfernen. Sobald die Nadel aufgesetzt wurde, muss der Impfstoff unmittelbar verabreicht werden.

Die Verabreichung des Präparates ist inklusive Chargennummer vom Arzt zu dokumentieren. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze ein ablösbares Dokumentationsetikett.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zulassungsnummer: 542a/77

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.06.2002

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. STOFF- ODER INDIKATIONSGRUPPE

Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfstoff, adsorbiert an Aluminiumhydroxid, für Personen ab dem Alter von 16 Jahren zur aktiven Immunisierung gegen FSME.

13. SONSTIGE HINWEISE

Alle Impfungen sollten vom Impfarzt in den Impfausweis eingetragen werden. Nur ein komplett durchgeführtes Impfprogramm führt zu einem optimalen Impfschutz.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

FSME-Immun® CC

Pfizer AG

Zusammensetzung

Wirkstoff: Virus FSME inactivatum (Stamm Neudörf).l).

Adjuvans: Aluminium hydroxidum.

Hilfsstoffe: Albuminum seri humani, natrii chloridum, dinatrii phosphas dihydricus, kalii dihydrogenophosphas, aqua ad iniectabilia.

Rückstände (in Spuren) aus dem Herstellungsprozess: Saccharum, formaldehydum, protamini sulfas, neomycinum, gentamicinum.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Eine Fertigspritze zu 0.5 ml (= 1 Einzeldosis) enthält

Inaktiviertes Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus^{1,2} (Stamm Neudörf) 2.4 µg.

¹ Stamm Neudörf, Wirtssystem für die Virusvermehrung: Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen (CEF Zellen).

² Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (0.35 mg Al³⁺).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

FSME-Immun CC dient zur aktiven (prophylaktischen) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Personen ab dem vollendeten 16. Lebensjahr, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten (v.a. Wald und Unterholz) aufhalten. Hinsichtlich der Notwendigkeit, der Nutzen/Risiko-Abwägung, des Zeitpunktes und der Intervalle der Impfung wird auf die offizielle Impfempfehlung verwiesen. Impfempfehlungen, gemäss dem aktuellen Schweizerischen Impfplan sind zu beachten.

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Übersicht Impfschema (für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr)

Grundimmunisierung*	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Teilimpfung	0.5 ml i.m.	-	-
2. Teilimpfung	0.5 ml i.m.	1-3 Monate nach der 1. Teilimpfung	14 Tage nach der 1. Teilimpfung
3. Teilimpfung	0.5 ml i.m.	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung

Auffrischung (Booster)**	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Auffrischungsimpfung Personen 16-49 Jahre	0.5 ml i.m.	3 Jahre nach der letzten Impfung	3 Jahre nach der letzten Impfung
Alle weiteren Auffrischungsimpfungen Personen 16-49 Jahre	0.5 ml i.m.	5 Jahre nach der letzten Impfung	5 Jahre nach der letzten Impfung
Auffrischungsimpfungen Personen ≥50 Jahre	0.5 ml i.m.	3 Jahre nach der letzten Impfung	3 Jahre nach der letzten Impfung

* Details siehe unten unter «Grundimmunisierung»

** Details siehe unten unter «Auffrischungsimpfungen (Booster)»

Grundimmunisierung

Die erste Dosis wird zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht, die zweite 1-3 Monate danach (zu bevorzugendes Impfschema). Die 3. Dosis soll 5-12 Monate nach der zweiten Impfung gegeben werden.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Beginn der saisonalen Zeckenaktivität (Frühling) bestehen soll, liegt der bevorzugte Impftermin für die 1. und 2. Teilimpfung in der kalten Jahreszeit. Die 3. Teilimpfung sollte vor Beginn der Zeckenaktivität (Frühling) der nächsten Saison verabreicht werden.

Wird mit der Grundimmunisierung in der warmen Jahreszeit begonnen, so empfiehlt es sich ein Schnellimmunisierungsverfahren anzuwenden, bei dem die 2. Teilimpfung bereits 14 Tage nach der 1. Teilimpfung verabreicht wird, damit möglichst rasch ein schützender Antikörpertiter aufgebaut werden kann. Die 3. Dosis soll 5-12 Monate nach der zweiten Impfung gegeben werden.

Auffrischungsimpfungen (Booster)

Die erste Auffrischungsimpfung sollte nicht später als 3 Jahre nach der 3. Dosis der Grundimmunisierung erfolgen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Unkontrollierte epidemiologische Studien und die Studie 690701 unterstützen die Verwendung von Booster-Intervallen zwischen 3 und 5 Jahren für nachfolgende Auffrischungsimpfungen.

Da bei dieser epidemiologischen Untersuchung in der Altersgruppe der mehrfach vorgeimpften >50-Jährigen deutlich verminderte Antikörper Titer gefunden wurden, soll das Boosterintervall von 3 Jahren in Personen >50 Jahren beibehalten werden.

Ausdehnung der empfohlenen Impfabstände (Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen) - Nachholimpfung

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände zwischen den einzelnen Dosen (Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen) kann die Schutzwirkung bei den geimpften Personen unzureichend sein. Im Falle eines unterbrochenen Impfschemas, in dem jedoch

mindestens zwei vorhergehende Impfungen erfolgt sind, reicht eine einzelne Nachholimpfung aus, um das Impfschema fortzusetzen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Personen mit geschwächter Immunabwehr (einschliesslich Personen mit immun-suppressiver Therapie) und ältere Personen (>60 Jahre)

Bei älteren Personen (>60 Jahre) und bei Personen mit geschwächter Immunabwehr empfiehlt es sich, zur Kontrolle der Schutzwirkung eine Überprüfung des Antikörpertiters etwa 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung durchzuführen. Bei Ausbleiben des Impferfolges soll die 2. Teilimpfung nochmals gegeben werden. Die 3. Teilimpfung zur Komplettierung der Grundimmunisierung soll im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen.

Dasselbe gilt für alle folgenden Dosen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injektion in den Oberarm (M. deltoideus) verabreicht werden.

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff bei Personen mit Blutungsstörungen oder Personen mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie subkutan verabreicht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Eine versehentliche intravaskuläre Verabreichung kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen führen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es wird empfohlen, die Verabreichung von FSME-Immun CC an einen Patienten und die Chargennummer des Impfstoffes zu dokumentieren.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff, auf einen der Hilfsstoffe oder einen der Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamicin, Protaminsulfat). Kreuzallergien mit anderen Aminoglykosiden als Neomycin und Gentamicin sollen beachtet werden.

Schwere Überempfindlichkeit gegenüber Ei- und Hühnerprotein (anaphylaktische Reaktion nach oraler Aufnahme von Eiweiß), siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Bei akuten fieberhaften Infekten soll die FSME-Impfung zurückgestellt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

FSME-Immun CC ist nicht für Kinder und Jugendliche bis zum vollendeten 16. Lebensjahr bestimmt.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer äusserst seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Notfallbehandlung bereit stehen.

Eine intravaskuläre Anwendung ist unbedingt zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere Unverträglichkeitsreaktionen, z.B. Schocksymptome, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramuskulär. Diese Applikationsart ist möglicherweise bei Personen mit Blutungsstörungen oder Personen mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie nicht geeignet. Begrenzte Daten von gesunden Erwachsenen (19-60 Jahre, Booster Impfung) weisen auf eine vergleichbare Immunantwort bei subkutan, wie bei intramuskulär verabreichten Auffrischungsimpfungen hin. Bei einer subkutanen Verabreichung könnte sich jedoch das Risiko für Nebenwirkungen an der Einstichstelle erhöhen. Es liegen keine Daten bei älteren Personen vor. Zur subkutanen Verabreichung bei der Grundimmunisierung liegen ebenfalls keine Daten vor.

Nicht-schwerwiegende Allergien gegen Hühnerprotein stellen in der Regel keine absolute Kontraindikation für eine Impfung mit FSME-Immun CC dar. Trotzdem sollen diese Personen nur unter medizinischer Überwachung und der Möglichkeit einer sofortigen Notfallbehandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen geimpft werden (siehe «Kontraindikationen»).

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer möglichen FSME-Infektion gegen das Risiko einer ungünstigen Beeinflussung der Autoimmunerkrankung durch die Impfung abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Personen mit zerebralen Erkrankungen, wie vorbestehenden entzündlichen ZNS-Erkrankungen oder aktiven demyelinisierenden Erkrankungen (z.B. multiple Sklerose) besonders sorgfältig zu stellen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie, weil die Frequenz von Krampfanfällen erhöht werden kann. Die Impfung sollte bei Personen mit akuten klinischen Erkrankungen (mit oder ohne Fieber), welche durch unerwünschte Wirkungen verschlimmert werden könnten oder welche die Interpretation möglicher unerwünschter Wirkungen beeinträchtigen könnten, zurückgestellt werden.

Erfolgt ein Zeckenstich vor der 1. Teilimpfung oder innerhalb von 14 Tagen danach, vermag die einmalige Gabe von FSME-Immun CC nicht vor dem möglichen Ausbruch einer Frühsommer-Meningoenzephalitis zu schützen.

Hinweis

Wie bei allen Impfstoffen können auch bei FSME-Immun CC Impfversager vorkommen.

Durch einen Zeckenstich können neben FSME auch andere Infektionen übertragen werden, die manchmal dem klinischen Bild einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähneln. FSME Impfstoffe schützen nicht vor Borrelioseninfektionen. Treten daher bei einem Impfling klinische Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion auf, sollen diese sorgfältig in Hinblick auf mögliche andere Ursachen abgeklärt werden.

Eine schützende Immunantwort könnte bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder Personen unter einer immunsuppressiven Therapie beeinträchtigt sein. Bei älteren Personen zeigt die Antikörperkonzentration eine Tendenz zu einer schnelleren Abnahme. Spezifische klinische Daten für eine Dosierungsempfehlung bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder bei älteren Personen >60 Jahren liegen nicht vor. Es wird empfohlen, die Antikörperkonzentration 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung zu bestimmen und, falls zu diesem Zeitpunkt keine Serokonversion nachgewiesen werden kann, eine zusätzliche Dosis zu verabreichen. Die 3. Teilimpfung soll dann im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen. Die Notwendigkeit für weitere Auffrischungsimpfungen kann durch serologische Tests in geeigneten Zeitabständen bestimmt werden.

Bei älteren Personen (>60 Jahren) sollte die erste Auffrischungsimpfung nicht später als 3 Jahre nach der 3. Teilimpfung gegeben werden. Nachfolgende Auffrischungsimpfungen sollten entsprechend den nationalen Impfeempfehlungen, jedoch nicht früher als 3 Jahre nach der letzten Auffrischungsimpfung, verabreicht werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung für erforderlich erachtet, sollen diese Tests in einem erfahrenen, qualifizierten Labor durchgeführt werden. Eine Kreuzreaktion mit bestehenden Antikörpern - aufgrund einer natürlichen Exposition oder durch Impfung - gegen andere Flaviviren (z.B. Japan-B-Enzephalitis, Gelbfieber, Dengue Virus) kann zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Interaktionen

Es liegen keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen vor.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Impfstoffen mit FSME-Immun CC wird auf die offiziellen nationalen Impfpfehlungen verwiesen. Bei gleichzeitiger Gabe von FSME-Immun CC mit anderen injizierbaren Impfstoffen sind verschiedene Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmassen, zu wählen.

Bei Personen unter immunsuppressiver Therapie oder mit gestörter Immunabwehr kann der Impferfolg ausbleiben. In diesen Fällen ist ein Antikörpernachweis zu Kontrollzwecken und zur Bestimmung der Notwendigkeit weiterer Auffrischimpfungen empfehlenswert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwangerschaft/Stillzeit

Es sind weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar. FSME-Immun CC soll daher nur bei dringend benötigtem Schutz gegen FSME-Infektionen und nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Bestandteile von FSME-Immun CC in die Muttermilch übertreten.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Einige unerwünschte Wirkungen wie neurologische Auswirkungen könnten die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Anhand von gepoolten Daten von 7 klinischen Studien mit FSME-Immun CC bei Erwachsenen im Alter zwischen 16 und 65 Jahren (3'512 nach der 1. Teilimpfung, 3'477 nach der 2. Teilimpfung und 3'274 nach der 3. Teilimpfung) wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet.

Die Nebenwirkungen dieses Abschnittes werden gemäss der folgenden Häufigkeiten angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($< 1/10$, $\geq 1/100$), gelegentlich ($< 1/100$, $\geq 1/1'000$), selten ($< 1/1'000$, $\geq 1/10'000$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz.

Selten: Somnolenz.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vertigo (wurde nur nach der 1. Teilimpfung [n=3'512] beobachtet).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.

Selten: Diarrhoe, Abdominalschmerz.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen und Druckschmerz an der Injektionsstelle (30.8%).

Häufig: Ermüdung, Unwohlsein.

Gelegentlich: Blutung an der Injektionsstelle, Fieber.

Selten: Erythem, Verhärtung, Schwellung, Jucken, Parästhesie und Wärmegefühl an der Injektionsstelle.

Folgende weitere unerwünschte Wirkungen wurden für Erwachsene im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet. Wegen der Art der Datenerhebung kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden und ist deshalb «nicht bekannt».

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Herpes zoster (ausgelöst in prä-exponierten Personen).

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktische Reaktion, Auslösung oder Verschlechterung von Autoimmunkrankheiten (z.B. Multiple Sklerose).

Psychiatrische Erkrankungen

Verwirrtheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Meningismus, aseptische Meningitis, Schwindelgefühl, Konvulsion, Enzephalitis, Meningoenzephalitis, Neuritis unterschiedlichen Schweregrads wie Störungen der Sinnesempfindungen und motorische Funktionsstörung (Facialisparese, Paralyse/Parese, Neuritis, Dysästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Neuralgie, Optikusneuritis), demyelinisierende Erkrankungen (akute disseminierte Enzephalomyelitis), Guillain-Barré Syndrom, Myelitis, Myelitis transversa (Querschnittsmyelitis).

Augenerkrankungen

Sehverschlechterung wie verschwommenes Sehen und Photophobie, Augenschmerzen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus.

Herzkrankungen

Tachykardie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dyspnoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Ausschlag (erythematös, makulopapulös), Pruritus, Erythem, Urtikaria, Hyperhidrosis, Dermatitis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nackenschmerzen, Rückenschmerzen, muskuloskeletale Steifigkeit (inkl. Nackensteifheit), Schmerz in einer Extremität, Gelenkschwellung, Polymyalgia rheumatica (Einzelfälle bei Erwachsenen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schüttelfrost, grippe-ähnliche Erkrankung, Asthenie, Ödem, Gangstörung. An der Injektionsstelle: Bewegungseinschränkung eines Gelenkes Gelenkschmerzen, Knötchen, Entzündung.

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-Immun CC als Booster Impfung bei gesunden Erwachsenen (19-60 Jahre) führte die subkutane Injektion zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen. Daten bei älteren Erwachsenen ≥ 60 Jahre bzw. zur Grundimmunisierung liegen nicht vor.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Aufgrund der Darreichungsform des Impfstoffes ist eine versehentliche Überdosierung an Volumen unwahrscheinlich. Werden Dosen in kürzerem zeitlichem Abstand als empfohlen oder mehr Dosen als gewünscht verabreicht, können Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J07BA01

FSME-Immun CC besteht aus einer Suspension von gereinigten, auf Hühnerembryonalzellen (SPF-Eier) gezüchteten und danach inaktivierten FSME-Viren. FSME-Immun CC bietet Schutz gegen alle in Europa vorkommenden FSME-Virusstämme.

Jede Charge ist auf das Nichtvorhandensein von vermehrungsfähigen FSME- und Fremdviren geprüft.

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Klinische Wirksamkeit

Die Schutzrate der früheren Formulierung des Impfstoffs wurde in einer kontinuierlichen Überwachung, die seit 1984 in der gesamten österreichischen Bevölkerung durchgeführt wurde, bestimmt. In dieser Überwachung wurde eine Schutzrate von über 90% nach der 2. Teilimpfung und über 97% nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas (3 Teilimpfungen) berechnet.

In einer nachfolgenden Überwachung der österreichischen Bevölkerung in den Jahren 2000-2006 wurde eine Schutzrate von 99% bei regulär geimpften Personen berechnet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die Schutzrate nach regulärem Impfschema ist nach den ersten beiden Teilimpfungen mindestens genauso hoch wie nach Abschluss der Grundimmunisierung durch die 3. Dosis. Bei irregulärem Impfintervall ist die Schutzrate jedoch signifikant niedriger.

In klinischen Studien mit FSME-Immun CC wurde die Seropositivität definiert als ELISA-Titer >126 VIE U/ml oder NT-Titer ≥ 10 . Gepoolte Seropositivitätsraten, die 21 Tage nach der 2. und der 3. Teilimpfung mittels ELISA oder NT – sowohl im Standard- als auch im Schnellimmunisierungsschema – bestimmt wurden, sind in Tabelle 1 und 2 angegeben.

Tabelle 1: Konventionelles Impfschema, gepoolte Seropositivitätsraten¹ bestimmt mittels ELISA und NT in Personen von 16-65 Jahren

Dosen	ELISA ²		NT ²	
	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung
Seropositivitätsraten ¹ , % (n/N)	87.5 (420/480)	98.7 (825/836)	94.8 (330/348)	99.4 (714/718)

¹ ermittelt 21 Tage nach jeder Dosis

² Seropositivität definiert als: ELISA >126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

Tabelle 2: Schnellimmunisierungsschema, gepoolte Seropositivitätsraten¹ bestimmt mittels ELISA und NT

Dosen	ELISA ²		NT ²	
	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung	2. Teilimpfung	3. Teilimpfung
Seropositivitätsraten Personengruppe von 16-49 Jahren, % (n/N)	86.6 (168/194)	99.4 (176/177)	97.4 (189/194)	100.0 (177/177)
Seropositivitätsraten Personengruppe ≥ 50 Jahren, % (n/N)	72.3 (125/173)	96.3 (155/161)	89.0 (154/173)	98.8 (159/161)

¹ ermittelt 21 Tage nach jeder Dosis

² Seropositivität definiert als: ELISA >126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

Die höchsten Seropositivitätsraten ermittelt mit ELISA und NT wurden in beiden Altersgruppen nach der Verabreichung der dritten Teilimpfung erzielt. Deshalb sind zur Vervollständigung der Grundimmunisierung 3 Dosen notwendig, um schützende Antikörperspiegel in fast allen Geimpften zu erreichen.

Aufgrund der Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz von Anti-FSME-Antikörpern untersuchte, soll die erste Auffrischungsimpfung nicht später als 3 Jahre nach der Grundimmunisierung gegeben werden.

Epidemiologische, publizierte Untersuchungen in der Altersgruppe der mehrfach FSME vorgeimpften >50 -jährigen Personen zeigten im Langzeitverlauf ca. 4-fach niedrigere Antikörper Titer im Vergleich zu 18-49-jährigen Personen im gleichen Zeitraum.

Deshalb soll für >50 -jährige Personen ein 3-jähriges Boosterintervall nach der vollständigen Grundimmunisierung eingehalten werden. Eine unkontrollierte klinische Langzeitstudie untersuchte ELISA (Immunozyt FSME) und ein Neutralisationstest (NT nach Adner 2001) über 58 Monate. Bei der gepoolten Auswertung der ELISA und/oder NT Werte lagen in der Gruppe 18-52 Jahre am Ende 96.8% über der Seropositivitätsschwelle, während in der Gruppe der >52 -Jährigen noch 86.3% seropositiv waren. 7 Probanden mussten wegen ungenügenden Antikörper Titern schon vor dem Monat 34 einen Booster erhalten und waren von dieser Analyse ausgeschlossen. Nach

dem Booster im Monat 58 erreichte die Gruppe 18-52 Jahre ca. 2.5-fach höhere Antikörper Titer als die >52-Jährigen nach dem Booster. Diese Daten unterstützen für >50-jährige Personen ebenfalls ein 3-jähriges Boosterintervall nach der vollständigen Grundimmunisierung.

Bei Personen ab 6 Jahren mit längeren Impfintervallen als empfohlen wurde eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses durchgeführt. Bei Personen, die in der Vergangenheit mindestens eine Grundimmunisierungsdosis erhalten hatten, löste eine einzelne Auffrischungsimpfung mit FSME-Immun CC bei 99% der Erwachsenen ≥ 16 – <60 Jahre und bei 96% der Erwachsenen ≥ 60 Jahre eine anamnestic Antikörperantwort aus (Messung mittels ELISA), und zwar unabhängig davon, wie lange die letzte Impfung zurücklag (≤ 20 Jahre). Zur Antikörperantwort gemessen im NT liegen keine Daten vor.

FSME-Immun CC ist gegen alle 3 FSME-Stämme (europäisch, sibirisch, fernöstlich) wirksam.

Pharmakokinetik

Nicht zutreffend.

Präklinische Daten

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

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf FSME-Immun CC nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

FSME-Immun CC darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Jede Fertigspritze befindet sich in einer Blisterverpackung. Die Öffnung der Siegelnaht ist beabsichtigt und dient dem Ausgleich der Feuchtigkeit während der empfohlenen Erwärmung vor Verabreichung des Impfstoffs. Die Verpackung durch Abziehen der Deckfolie öffnen, um die Spritze zu entnehmen. Die Spritze nicht durch die Blisterverpackung drücken.

Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln ist FSME-Immun CC eine weissliche, opaleszente, homogene Suspension.

Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Trifft das eine und/oder andere zu, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses die Nadel unverzüglich aufsetzen und den Nadelschutz vor Anwendung entfernen. Der Impfstoff ist sofort nach Aufsetzen der Nadel zu verwenden.

In Ausnahmefällen der subkutanen Verabreichung ist eine dafür geeignete Nadel zu verwenden.

Die Verabreichung des Präparates inklusive Chargennummer sollte vom Arzt dokumentiert werden. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze eine ablösbare Dokumentationsetikette.

Zulassungsnummer

00450 (Swissmedic).

Packungen

1 Fertigspritze zu 0.5 ml und 1 Nadel. [B]

10 Fertigspritzen zu 0.5 ml ohne Nadel. [B]

Die Nadeln sind steril und nur zum Einmalgebrauch.

Zulassungsinhaberin

Pfizer AG, Zürich.

Stand der Information

Juni 2019.

LLD V009



FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior
Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-
Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,25 ml) enthält:

Frühsommer-Meningoenzephalitis-
Virus^{1,2}, Stamm Neudörf 1,2 µg

¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid (0,17 mg Al³⁺)

² Wirtssystem für die Virusvermehrung:
Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen
(CEF-Zellen)

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter
Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.

Nach Aufschütteln erscheint der Inhalt der
Fertigspritze als weißliche, opaleszierende
Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior dient zur ak-
tiven (vorbeugenden) Immunisierung gegen
die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
bei Kindern und Jugendlichen im Alter von
1 bis 15 Jahren.

Hinsichtlich der Notwendigkeit des Zeit-
punktes und der Intervalle der Impfung mit
FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wird auf die
offiziellen Impfeempfehlungen verwiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle
Personen im Alter von 1 bis 15 Jahren gleich
und besteht aus 3 Dosen FSME-IMMUN
0,25 ml Junior.

Die erste und die zweite Dosis sollten im
Abstand von 1 bis 3 Monaten verabreicht
werden. Wird eine rasche Immunisierung
benötigt, kann die zweite Dosis zwei Wo-
chen nach der ersten verabreicht werden.
Nach den ersten beiden Dosen wird ein
ausreichender Impfschutz für die aktuelle
Zeckensaison erwartet (siehe Abschnitt 5.1).

Die dritte Dosis sollte innerhalb von 5 bis
12 Monaten nach der zweiten Impfung ge-
geben werden.

Nach der dritten Dosis hält der Impfschutz
erwartungsgemäß für mindestens 3 Jahre
an.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Be-
ginn der saisonalen Zeckenaktivität im
Frühjahr bestehen soll, liegt der bevorzugte
Impftermin für die erste und zweite Teil-
impfung in den Wintermonaten. Die Impf-
serie sollte mit der dritten Impfung idealer-
weise noch in derselben Zeckensaison

Grund- immunisierung	Dosis	Normales Impfschema	Schnellimmunisierung
1. Dosis	0,25 ml	beliebiger Zeitpunkt	beliebiger Zeitpunkt
2. Dosis	0,25 ml	1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung	14 Tage nach der 1. Impfung
3. Dosis	0,25 ml	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung

oder spätestens vor Beginn der folgenden
Zeckensaison abgeschlossen werden.

Siehe Tabelle oben

Auffrischimpfungen

Die erste Auffrischimpfung sollte 3 Jahre
nach der dritten Dosis erfolgen (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Die weiteren Auffrischimpfungen sollten alle
5 Jahre nach der letzten Auffrischimpfung
verabreicht werden.

Auffrisch- impfung	Dosis	Zeitpunkt
1. Auffrisch- impfung	0,25 ml	3 Jahre nach der 3. Impfung
weitere Auffrisch- impfungen	0,25 ml	alle 5 Jahre

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände
zwischen den einzelnen Dosen (Grundim-
munisierung und Auffrischimpfungen) kann
die Schutzwirkung bei den geimpften Perso-
nen unzureichend sein (siehe Abschnitt 5.1).
Im Falle eines unterbrochenen Impfsche-
mas, in dem jedoch mindestens zwei vor-
hergehende Impfungen in der Grundim-
munisierung erfolgt sind, reicht eine einzelne
Nachholimpfung aus, um das Impfschema
fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Da-
ten zu einer Nachholimpfung vor (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Kinder mit geschwächter Immunabwehr (einschließlich Kinder mit immunsup- pressiver Therapie)

Es gibt keine spezifischen klinischen Daten,
die Basis einer Dosierungsempfehlung sein
könnten. Aber es kann die Bestimmung der
Antikörperkonzentration vier Wochen nach
der zweiten Teilimpfung in Betracht gezogen
werden. Falls ein schützender Antikörper-
spiegel nicht erreicht wurde, kann die Ver-
abreichung einer zusätzlichen Dosis in Er-
wägung gezogen werden. Das gilt auch für
alle weiteren Impfungen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injek-
tion in den Oberarm (M. deltoideus) verab-
reicht werden.

Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je
nach Entwicklungs- und Ernährungsstand
erfolgt die Injektion in den Oberschenkel
(M. vastus lateralis).

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff
bei Personen mit Blutungsstörungen oder
Personen mit prophylaktischer Antikoagu-
lationstherapie subkutan verabreicht wer-
den (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine versehentliche, intravaskuläre Verab-
reichung ist zu vermeiden (siehe Ab-
schnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,
einen der in Abschnitt 6.1 genannten sons-
tigen Bestandteile oder einen der Produk-
tionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin,
Gentamycin, Protaminsulfat). Es sollten
neben Neomycin und Gentamycin weitere
Kreuzallergien mit anderen Aminoglyko-
siden in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Überempfindlichkeit gegen
Eiprotein und Hühnereiweiß (anaphylaktische
Reaktion nach oraler Aufnahme von Eipro-
tein) kann bei sensibilisierten Personen
schwere allergische Reaktionen hervorrufen
(siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei moderaten oder schweren akuten Er-
krankungen (mit oder ohne Fieber) soll die
FSME-Impfung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müs-
sen für den Fall einer seltenen anaphylak-
tischen Reaktion nach der Impfung geeig-
nete medizinische Behandlungs- und Über-
wachungsmöglichkeiten bereit stehen.

Eine nicht-schwerwiegende Allergie gegen-
über Eiprotein stellt in der Regel keine
Gegenanzeige für die Impfung mit FSME-
IMMUN 0,25 ml Junior dar. Trotzdem sollen
diese Personen nur unter klinischer Über-
wachung und der Möglichkeit einer sofortigen
Notfalltherapie von Überempfindlich-
keitsreaktionen geimpft werden.

1 Dosis enthält weniger als 1 mmol Kalium
und Natrium, d.h. der Impfstoff ist nahezu
„kalium- und natriumfrei“.

Eine intravasale Anwendung ist unbedingt
zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließ-
lich Schock, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramus-
kulär. Bei Personen mit Blutungsstörungen
oder prophylaktischer Antikoagulationsthe-
rapie ist diese Applikationsart jedoch mög-
licherweise nicht geeignet. Limitierte Daten
von gesunden Erwachsenen weisen auf
eine vergleichbare Immunantwort bei sub-
kutan wie bei intramuskulär verabreichten
Booster-Impfungen hin. Bei einer subkutanen
Verabreichung könnte sich jedoch das
Risiko für Nebenwirkungen an der Einstich-
stelle erhöhen. Für Kinder/ Jugendliche lie-
gen keine Daten vor. Darüber hinaus liegen
keine Daten zur Grundimmunisierung bei
subkutaner Verabreichung vor.

Bei Kindern kann es nach der ersten Impfung zu Fieberreaktionen kommen, besonders bei sehr kleinen Kindern (siehe Abschnitt 4.8). Normalerweise klingt das Fieber innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Die nach der zweiten Impfung berichteten Fiebertaten sind im Allgemeinen niedriger als die Fiebertaten nach der ersten Impfung. Bei Kindern mit Fieberkrämpfen in der Anamnese oder hohem Fieber nach Impfungen sollte eine fiebersenkende Prophylaxe oder Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bei Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, wird möglicherweise keine schützende Immunantwort erreicht. Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen für erforderlich erachtet, wird empfohlen diese Tests in einem erfahrenen qualifizierten Labor vornehmen zu lassen. Wegen der Kreuzreaktionen mit präexistierenden Antikörpern, die aus natürlicher Exposition stammen können, oder die durch frühere Impfungen gegen andere Flaviviren (wie z. B. Japanisches Enzephalitis-, Gelbfieber-, Dengue-Virus) bedingt sein können, kann es zu falsch-positiven Resultaten kommen.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer FSME-Infektion gegen die Möglichkeit einer ungünstigen Beeinflussung des Verlaufs der Autoimmunerkrankung durch FSME-IMMUN 0,25 ml abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Kindern mit bestehenden zerebralen Erkrankungen wie aktiven demyelinisierenden Erkrankungen oder schwer einstellbarer Epilepsie besonders sorgfältig zu stellen. Es liegen keine Daten zur Prophylaxe mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior nach einem Zeckenstich vor.

Wie bei allen Impfstoffen kann FSME-IMMUN 0,25 ml Junior möglicherweise nicht alle Impfungen vollständig gegen eine FSME-Infektion schützen. Für nähere Angaben zur Impfung von Personen mit einem geschwächtem Immunsystem und zu Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, siehe Abschnitt 4.2.

Durch Zeckenstiche können auch andere Infektionserreger als FSME-Viren übertragen werden, einschließlich bestimmter Pathogene, die mitunter ein klinisches Bild hervorrufen können, das einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähnelt. FSME-Impfstoffe schützen nicht gegen Borrelieninfektionen. Daher sollte jeder Impfling beim Auftreten klinischer Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion sorgfältig auf die Möglichkeit anderer Ursachen hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung von FSME-IMMUN 0,25 ml Junior mit anderen Impfstoffen sollte nur gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe anderer injizierbarer Impfstoffe sind verschiedene

Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmaßen, zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Schwangeren mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob FSME-IMMUN 0,25 ml Junior in die Muttermilch übertritt.

Deshalb darf FSME-IMMUN 0,25 ml Junior Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen/ Risiko-Abwägung verabreicht werden, wenn eine dringende Notwendigkeit für einen Schutz gegen eine FSME-Infektion besteht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-IMMUN 0,25 ml Junior die Motorik von Kindern (z. B. beim Spielen auf der Straße oder beim Radfahren) oder die Verkehrstüchtigkeit des Impflings und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte daran gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die errechneten Häufigkeiten basieren auf einer Datenanalyse von insgesamt 8 klinischen Prüfungen. Es wurden die Nebenwirkungen nach der 1. Impfung (3.088 Personen) mit FSME-IMMUN 0,25 ml (1,2 µg) Junior bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren ausgewertet.

Die Anzahl systemischer Nebenwirkungen nach der 2. und 3. Impfung war niedriger als nach der 1. Impfung. Nach der ersten, zweiten und dritten Impfung wurden Reaktionen an der Injektionsstelle vergleichbar häufig festgestellt.

Die anderen Nebenwirkungen, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden, sind gemäß den empfohlenen Häufigkeiten angegeben:

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 3

Die Temperatur wurde bei Kindern unter 3 Jahren rektal gemessen und bei Kindern ab 3 Jahren oral. Die Analyse schließt jegliches Fieber mit ein, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung stehen könnte, unabhängig vom Kausalzusammenhang.

Das Auftreten von Fieber ist altersabhängig und nimmt mit der Anzahl der Impfungen ab.

In einer Sicherheitsstudie und in Dosisfindungsstudien wurden folgende Fiebertaten nach der ersten Impfung beobachtet: bei den 1- bis 2-Jährigen (n = 262): leichtes Fieber (38–39 °C) bei 27,9%; mäßiges Fieber (39,1–40,0 °C) bei 3,4%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Im Alter von 3 bis 15 Jahren (n = 2.519): leichtes Fieber bei 6,8%; mäßiges Fieber bei 0,6%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Die Fiebertaten, die nach der zweiten und dritten Impfung berichtet wurden, sind generell niedriger als nach der ersten Impfung: 15,6% (41/263) bei den 1- bis 2-Jährigen und 1,9% (49/2.522) bei den 3- bis 15-Jährigen.

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Über die folgenden, weiteren Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet.

Siehe untenstehende Tabelle auf Seite 3

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-IMMUN bei gesunden Erwachsenen führte die subkutane Verabreichung zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen. Daten bei Kindern liegen nicht vor.

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-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über Kinder vor, die den Erwachsenen-Impfstoff erhielten. Es ist denkbar, dass in solchen Fällen das Risiko der Nebenwirkungsreaktionen erhöht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzephalitis-Impfstoffe, ATC Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Die Schutzrate des früheren und heutigen FSME-Impfstoffs wurde anhand einer Dauerüberwachung ermittelt, in die seit 1984 die gesamte österreichische Bevölkerung einbezogen wurde. In dieser Überwachung wurde für die Jahre 1994 bis 2003 bei Kindern nach vollständiger Grundimmunisierung (3 Dosen) eine Schutzrate von 98% errechnet.

Auf der Basis einer Dauerüberwachung der gesamten österreichischen Bevölkerung aus den Jahren 2000 bis 2006 wurde eine Schutzrate von 99% errechnet, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen aller korrekt geimpften Personen ergab. Die Schutzrate ist nach den ersten zwei Impfungen, d. h. vor der Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas durch die dritte, reguläre Impfung sowohl bei den normalen Impfabständen als auch bei der Schnellimmunisierung mindestens gleich hoch.



Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

Systemorganklassen	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe ¹ , Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystem		Kopfschmerz		Wahrnehmungsstörungen, Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen	Diarrhoe, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ² , z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle	Pyrexie ³ , Müdigkeit, Krankheitsgefühl ⁴ Reaktionen an der Injektionsstelle wie: Schwellung, Verhärtung, Rötung	Schüttelfrost	Juckreiz an der Injektionsstelle

¹ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 1–5 Jahren.

² Ein Patient kann mehrere Reaktionen zeigen.

³ Fieber trat bei den jüngeren Kindern häufiger auf als bei den älteren Kindern (sehr häufig bzw. häufig). Die Fiebertaten nach der zweiten und dritten Impfung sind generell niedriger als nach der ersten Impfung.

⁴ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 6–15 Jahren.

Sie ist signifikant niedriger bei denjenigen Patienten, die in irregulären Abständen geimpft wurden.

In klinischen Studien mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wurde als Serokonversion ein ELISA-Wert von > 126 VIEU/ml oder ein Neutralisationstiter von ≥ 10 definiert. Die gesammelten Serokonversionsraten wurden durch ELISA und den Neutralisationstest 21 Tage nach der zweiten und dritten Impfung bestimmt und sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 4 dargestellt.

Die höchsten Serokonversionsraten, bestimmt mittels ELISA und Neutralisationstiter, wurden nach der dritten Dosis erreicht. Deshalb ist die Vollendung des kompletten Grundimmunisierungsschemas notwendig, um bei möglichst allen Kindern eine Schutzwirkung zu erhalten.

5 Monate nach der zweiten Impfung wiesen mehr als 97 % der Kinder im Alter von 1–5 Jahren und mehr als 93 % der Kinder im Alter von 6–15 Jahren seropositive FSME-Antikörper-Konzentrationen sowohl im ELISA als auch im NT auf.

Die Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz der FSME-Antikörper untersuchte, unterstützen die Notwendigkeit einer ersten Auffrischimpfung spätestens drei Jahre nach der Grundimmunisierung. Eine Analyse der Persistenz der Seropositivität bis zu 58 Monate nach der ersten Auffrischimpfung zeigte für alle Altersgruppen eine hohe Serokonversionsrate im Neutralisationstest: 96,6 % bei Kindern zwischen 1–2 Jahren; 100 % bei den Kindern von 3–6 Jahren und 98,1 % bei den 7–15-Jäh-

rigen. Das Ergebnis unterstützt einen 5-Jahreszeitraum für die Auffrischimpfungen nach der ersten Booster-Impfung.

Die FSME-Impfung erzeugt statistisch äquivalente Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen europäische, sibirische und

fernöstliche FSME-Virusstämme. In einer veröffentlichten klinischen Prüfung wurden beträchtliche neutralisierende Antikörper auch gegen das Virus des hämorrhagischen Omsk-Fiebers durch Kreuzreaktion induziert, wenn auch mit niedrigeren Antikörper-Titern.

Systemorganklassen	Häufigkeit*
	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalitis, Krämpfe (einschließlich Fieberkrämpfe), Meningismus, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen (Halbseitenlähmungen, halbseitige Gesichtslähmungen, vollständige Lähmungen, Neuritis), Guillain-Barré-Syndrom
Augenerkrankungen	Sehverschlechterungen, Photophobie, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (erythematös, makulär-papulär, vesikulär), Erythem, Juckreiz, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen	Nackenschmerzen, muskuloskeletale Steifigkeit (einschließlich Nackensteifigkeit), Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, grippe-ähnliche Symptome, Asthenie, Ödeme

* Der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls der Häufigkeit eines Ereignisses ist mit 3/n berechnet. Dabei repräsentiert „n“ die Anzahl der Personen, die in allen klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior behandelt wurden. Daher stellt die errechnete Häufigkeit „selten“ die theoretische, maximale Häufigkeit dieser Ereignisse dar.

Tabelle 1
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 1–5 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)

Tabelle 2
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 6–15 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	97,1 (496/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)

¹ bewertet 21 Tage nach jeder Dosis

² Cut-Off der Serokonversion: ELISA-Wert > 126 VIE/ml; NT > 1:10

Eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit längeren Impfintervallen als empfohlen (≤ 12 Jahre) zeigte mittels ELISA, dass eine einzelne Nachholimpfung mit FSME-IMMUN dazu in der Lage war, bei 99% der Kinder eine anamnestiche Antikörperantwort auszulösen. Daten zur Antikörperantwort mittels NT liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten auf der Basis von konventionellen Pharmakologie-Studien zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke
Sucrose
hydratisiertes Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,25 ml Suspension in Fertigspritzen (Typ I Glas) ohne aufgesetzte Injektionsnadel. Die

Fertigspritzen werden mit Gummistopfen (Halogenbutyl) verschlossen. Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 100 Stück. Die Packung kann keine oder 1 Injektionsnadel enthalten. Die Injektionsnadeln sind steril und nur für den Einmalgebrauch gedacht. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Fertigspritze ist in einem Blister verpackt. Die Öffnung in der Blisterdichtung ist beabsichtigt und sorgt für einen Ausgleich von Feuchtigkeit während der vor der Gabe des Impfstoffs empfohlenen Aufwärmung. Öffnen sie den Blister, indem Sie den Deckel entfernen, und nehmen Sie die Spritze heraus. Drücken Sie die Spritze nicht durch den Blister.

Für subkutane Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln sollte FSME 0,25 ml Junior eine weißliche, durchsichtige, homogene Suspension sein. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und/ oder auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte eine Veränderung des Aussehens stattgefunden haben, muss der Impfstoff verworfen werden.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses soll die Nadel sofort aufgesetzt werden. Vor der Verabreichung die Nadelschutzkappe entfernen. Sobald die Nadel aufgesetzt wurde, muss der Impfstoff unmittelbar verabreicht werden. Bei ausnahmsweise subkutaner Verabreichung sollte eine geeignete Nadel verwendet werden.

Unverbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sollten gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

Die Verabreichung des Präparates ist einschließlich Chargennummer vom Arzt zu dokumentieren. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze ein ablösbares Dokumentationsetikett.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: PEI.H.02967.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.06.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



FSME-IMMUN 0,25 ml Junior

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior
Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze
Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-
Impfstoff (Ganzvirus, inaktiviert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Impfdosis (0,25 ml) enthält:

Frühsommer-Meningoenzephalitis-
Virus^{1,2}, Stamm Neudörf 1,2 µg

¹ adsorbiert an hydratisiertes Aluminium-
hydroxid (0,17 mg Al³⁺)

² Wirtssystem für die Virusvermehrung:
Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen
(CEF-Zellen)

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter
Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zur Injektion in einer Fertigspritze.

Nach Aufschütteln erscheint der Inhalt der
Fertigspritze als weißliche, opaleszierende
Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FSME-IMMUN 0,25 ml Junior dient zur ak-
tiven (vorbeugenden) Immunisierung gegen
die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)
bei Kindern und Jugendlichen im Alter von
1 bis 15 Jahren.

Hinsichtlich der Notwendigkeit des Zeit-
punktes und der Intervalle der Impfung mit
FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wird auf die
offiziellen Impfpfehlungen verwiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundimmunisierung

Das Grundimmunisierungsschema ist für alle
Personen im Alter von 1 bis 15 Jahren gleich
und besteht aus 3 Dosen FSME-IMMUN
0,25 ml Junior.

Die erste und die zweite Dosis sollten im
Abstand von 1 bis 3 Monaten verabreicht
werden. Wird eine rasche Immunisierung
benötigt, kann die zweite Dosis zwei Wo-
chen nach der ersten verabreicht werden.
Nach den ersten beiden Dosen wird ein
ausreichender Impfschutz für die aktuelle
Zeckensaison erwartet (siehe Abschnitt 5.1).

Die dritte Dosis sollte innerhalb von 5 bis
12 Monaten nach der zweiten Impfung ge-
geben werden.

Nach der dritten Dosis hält der Impfschutz
erwartungsgemäß für mindestens 3 Jahre
an.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Be-
ginn der saisonalen Zeckenaktivität im
Frühjahr bestehen soll, liegt der bevorzugte
Impftermin für die erste und zweite Teil-
impfung in den Wintermonaten. Die Impf-
serie sollte mit der dritten Impfung idealer-
weise noch in derselben Zeckensaison

Grund- immunisierung	Dosis	Normales Impfschema	Schnellimmunisierung
1. Dosis	0,25 ml	beliebiger Zeitpunkt	beliebiger Zeitpunkt
2. Dosis	0,25 ml	1 bis 3 Monate nach der 1. Impfung	14 Tage nach der 1. Impfung
3. Dosis	0,25 ml	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung	5 bis 12 Monate nach der 2. Impfung

oder spätestens vor Beginn der folgenden
Zeckensaison abgeschlossen werden.

Siehe Tabelle oben

Auffrischimpfungen

Die erste Auffrischimpfung sollte 3 Jahre
nach der dritten Dosis erfolgen (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Die weiteren Auffrischimpfungen sollten alle
5 Jahre nach der letzten Auffrischimpfung
verabreicht werden.

Auffrisch- impfung	Dosis	Zeitpunkt
1. Auffrisch- impfung	0,25 ml	3 Jahre nach der 3. Impfung
weitere Auffrisch- impfungen	0,25 ml	alle 5 Jahre

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände
zwischen den einzelnen Dosen (Grundim-
munisierung und Auffrischimpfungen) kann
die Schutzwirkung bei den geimpften Perso-
nen unzureichend sein (siehe Abschnitt 5.1).
Im Falle eines unterbrochenen Impfsche-
mas, in dem jedoch mindestens zwei vor-
hergehende Impfungen in der Grundim-
munisierung erfolgt sind, reicht eine einzelne
Nachholimpfung aus, um das Impfschema
fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Da-
ten zu einer Nachholimpfung vor (siehe Ab-
schnitt 5.1).

Kinder mit geschwächter Immunabwehr (einschließlich Kinder mit immunsup- pressiver Therapie)

Es gibt keine spezifischen klinischen Daten,
die Basis einer Dosierungsempfehlung sein
könnten. Aber es kann die Bestimmung der
Antikörperkonzentration vier Wochen nach
der zweiten Teilimpfung in Betracht gezogen
werden. Falls ein schützender Antikörper-
spiegel nicht erreicht wurde, kann die Ver-
abreichung einer zusätzlichen Dosis in Er-
wägung gezogen werden. Das gilt auch für
alle weiteren Impfungen.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte als intramuskuläre Injek-
tion in den Oberarm (M. deltoideus) verab-
reicht werden.

Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je
nach Entwicklungs- und Ernährungsstand
erfolgt die Injektion in den Oberschenkel
(M. vastus lateralis).

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff
bei Personen mit Blutungsstörungen oder
Personen mit prophylaktischer Antikoagu-
lationstherapie subkutan verabreicht wer-
den (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine versehentliche, intravaskuläre Verab-
reichung ist zu vermeiden (siehe Ab-
schnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff,
einen der in Abschnitt 6.1 genannten sons-
tigen Bestandteile oder einen der Produk-
tionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin,
Gentamycin, Protaminsulfat). Es sollten
neben Neomycin und Gentamycin weitere
Kreuzallergien mit anderen Aminoglyko-
siden in Betracht gezogen werden.

Eine schwere Überempfindlichkeit gegen
Eiprotein und Hühnereiweiß (anaphylaktische
Reaktion nach oraler Aufnahme von Eipro-
tein) kann bei sensibilisierten Personen
schwere allergische Reaktionen hervorrufen
(siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei moderaten oder schweren akuten Er-
krankungen (mit oder ohne Fieber) soll die
FSME-Impfung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müs-
sen für den Fall einer seltenen anaphylak-
tischen Reaktion nach der Impfung geeig-
nete medizinische Behandlungs- und Über-
wachungsmöglichkeiten bereit stehen.

Eine nicht-schwerwiegende Allergie gegen-
über Eiprotein stellt in der Regel keine
Gegenanzeige für die Impfung mit FSME-
IMMUN 0,25 ml Junior dar. Trotzdem sollen
diese Personen nur unter klinischer Über-
wachung und der Möglichkeit einer sofortigen
Notfalltherapie von Überempfindlich-
keitsreaktionen geimpft werden.

1 Dosis enthält weniger als 1 mmol Kalium
und Natrium, d.h. der Impfstoff ist nahezu
„kalium- und natriumfrei“.

Eine intravasale Anwendung ist unbedingt
zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere
Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließ-
lich Schock, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramus-
kulär. Bei Personen mit Blutungsstörungen
oder prophylaktischer Antikoagulationsthe-
rapie ist diese Applikationsart jedoch mög-
licherweise nicht geeignet. Limitierte Daten
von gesunden Erwachsenen weisen auf
eine vergleichbare Immunantwort bei sub-
kutan wie bei intramuskulär verabreichten
Booster-Impfungen hin. Bei einer subkuta-
nen Verabreichung könnte sich jedoch das
Risiko für Nebenwirkungen an der Einstich-
stelle erhöhen. Für Kinder/ Jugendliche lie-
gen keine Daten vor. Darüber hinaus liegen
keine Daten zur Grundimmunisierung bei
subkutaner Verabreichung vor.

Bei Kindern kann es nach der ersten Impfung zu Fieberreaktionen kommen, besonders bei sehr kleinen Kindern (siehe Abschnitt 4.8). Normalerweise klingt das Fieber innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Die nach der zweiten Impfung berichteten Fiebereraten sind im Allgemeinen niedriger als die Fiebereraten nach der ersten Impfung. Bei Kindern mit Fieberkrämpfen in der Anamnese oder hohem Fieber nach Impfungen sollte eine fiebersenkende Prophylaxe oder Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bei Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, wird möglicherweise keine schützende Immunantwort erreicht. Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen für erforderlich erachtet, wird empfohlen diese Tests in einem erfahrenen qualifizierten Labor vornehmen zu lassen. Wegen der Kreuzreaktionen mit präexistierenden Antikörpern, die aus natürlicher Exposition stammen können, oder die durch frühere Impfungen gegen andere Flaviviren (wie z. B. Japanisches Enzephalitis-, Gelbfieber-, Dengue-Virus) bedingt sein können, kann es zu falsch-positiven Resultaten kommen.

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer FSME-Infektion gegen die Möglichkeit einer ungünstigen Beeinflussung des Verlaufs der Autoimmunerkrankung durch FSME-IMMUN 0,25 ml abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Kindern mit bestehenden zerebralen Erkrankungen wie aktiven demyelinisierenden Erkrankungen oder schwer einstellbarer Epilepsie besonders sorgfältig zu stellen. Es liegen keine Daten zur Prophylaxe mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior nach einem Zeckenstich vor.

Wie bei allen Impfstoffen kann FSME-IMMUN 0,25 ml Junior möglicherweise nicht alle Impfungen vollständig gegen eine FSME-Infektion schützen. Für nähere Angaben zur Impfung von Personen mit einem geschwächtem Immunsystem und zu Personen, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, siehe Abschnitt 4.2.

Durch Zeckenstiche können auch andere Infektionserreger als FSME-Viren übertragen werden, einschließlich bestimmter Pathogene, die mitunter ein klinisches Bild hervorrufen können, das einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähnelt. FSME-Impfstoffe schützen nicht gegen Borrelieninfektionen. Daher sollte jeder Impfling beim Auftreten klinischer Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion sorgfältig auf die Möglichkeit anderer Ursachen hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit anderen Impfstoffen oder Arzneimitteln zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Verabreichung von FSME-IMMUN 0,25 ml Junior mit anderen Impfstoffen sollte nur gemäß den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe anderer injizierbarer Impfstoffe sind verschiedene

Applikationsorte, vorzugsweise unterschiedliche Gliedmaßen, zu wählen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Schwangeren mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob FSME-IMMUN 0,25 ml Junior in die Muttermilch übertritt.

Deshalb darf FSME-IMMUN 0,25 ml Junior Schwangeren und Stillenden nur nach sorgfältiger Nutzen/ Risiko-Abwägung verabreicht werden, wenn eine dringende Notwendigkeit für einen Schutz gegen eine FSME-Infektion besteht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass FSME-IMMUN 0,25 ml Junior die Motorik von Kindern (z. B. beim Spielen auf der Straße oder beim Radfahren) oder die Verkehrstüchtigkeit des Impflings und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Trotzdem sollte daran gedacht werden, dass Sehstörungen oder Schwindel auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die errechneten Häufigkeiten basieren auf einer Datenanalyse von insgesamt 8 klinischen Prüfungen. Es wurden die Nebenwirkungen nach der 1. Impfung (3.088 Personen) mit FSME-IMMUN 0,25 ml (1,2 µg) Junior bei Kindern im Alter von 1–15 Jahren ausgewertet.

Die Anzahl systemischer Nebenwirkungen nach der 2. und 3. Impfung war niedriger als nach der 1. Impfung. Nach der ersten, zweiten und dritten Impfung wurden Reaktionen an der Injektionsstelle vergleichbar häufig festgestellt.

Die anderen Nebenwirkungen, die im folgenden Abschnitt aufgeführt werden, sind gemäß den empfohlenen Häufigkeiten angegeben:

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 3

Die Temperatur wurde bei Kindern unter 3 Jahren rektal gemessen und bei Kindern ab 3 Jahren oral. Die Analyse schließt jegliches Fieber mit ein, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung stehen könnte, unabhängig vom Kausalzusammenhang.

Das Auftreten von Fieber ist altersabhängig und nimmt mit der Anzahl der Impfungen ab.

In einer Sicherheitsstudie und in Dosisfindungsstudien wurden folgende Fiebereraten nach der ersten Impfung beobachtet: bei den 1- bis 2-Jährigen (n = 262): leichtes Fieber (38–39 °C) bei 27,9%; mäßiges Fieber (39,1–40,0 °C) bei 3,4%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Im Alter von 3 bis 15 Jahren (n = 2.519): leichtes Fieber bei 6,8%; mäßiges Fieber bei 0,6%; kein schweres Fieber (> 40 °C).

Die Fiebereraten, die nach der zweiten und dritten Impfung berichtet wurden, sind generell niedriger als nach der ersten Impfung: 15,6% (41/263) bei den 1- bis 2-Jährigen und 1,9% (49/2.522) bei den 3- bis 15-Jährigen.

Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Über die folgenden, weiteren Nebenwirkungen wurde nach Markteinführung berichtet.

Siehe untenstehende Tabelle auf Seite 3

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-IMMUN bei gesunden Erwachsenen führte die subkutane Verabreichung zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen. Daten bei Kindern liegen nicht vor.

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-Straße 51–59, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über Kinder vor, die den Erwachsenen-Impfstoff erhielten. Es ist denkbar, dass in solchen Fällen das Risiko der Nebenwirkungsreaktionen erhöht ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzephalitis-Impfstoffe, ATC Code: J07BA01

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

Die Schutzrate des früheren und heutigen FSME-Impfstoffs wurde anhand einer Dauerüberwachung ermittelt, in die seit 1984 die gesamte österreichische Bevölkerung einbezogen wurde. In dieser Überwachung wurde für die Jahre 1994 bis 2003 bei Kindern nach vollständiger Grundimmunisierung (3 Dosen) eine Schutzrate von 98% errechnet.

Auf der Basis einer Dauerüberwachung der gesamten österreichischen Bevölkerung aus den Jahren 2000 bis 2006 wurde eine Schutzrate von 99% errechnet, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen aller korrekt geimpften Personen ergab. Die Schutzrate ist nach den ersten zwei Impfungen, d. h. vor der Vervollständigung des Grundimmunisierungsschemas durch die dritte, reguläre Impfung sowohl bei den normalen Impfabständen als auch bei der Schnellimmunisierung mindestens gleich hoch.



Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen

Systemorganklassen	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Lymphadenopathie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Unruhe ¹ , Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystem		Kopfschmerz		Wahrnehmungsstörungen, Benommenheit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen	Diarrhoe, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ² , z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle	Pyrexie ³ , Müdigkeit, Krankheitsgefühl ⁴ Reaktionen an der Injektionsstelle wie: Schwellung, Verhärtung, Rötung	Schüttelfrost	Juckreiz an der Injektionsstelle

¹ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 1–5 Jahren.

² Ein Patient kann mehrere Reaktionen zeigen.

³ Fieber trat bei den jüngeren Kindern häufiger auf als bei den älteren Kindern (sehr häufig bzw. häufig). Die Fiebertaten nach der zweiten und dritten Impfung sind generell niedriger als nach der ersten Impfung.

⁴ Die Häufigkeit basiert auf Daten von Kindern im Alter von 6–15 Jahren.

Sie ist signifikant niedriger bei denjenigen Patienten, die in irregulären Abständen geimpft wurden.

In klinischen Studien mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior wurde als Serokonversion ein ELISA-Wert von > 126 VIEU/ml oder ein Neutralisationstiter von ≥ 10 definiert. Die gesammelten Serokonversionsraten wurden durch ELISA und den Neutralisationstest 21 Tage nach der zweiten und dritten Impfung bestimmt und sind in den Tabellen 1 und 2 auf Seite 4 dargestellt.

Die höchsten Serokonversionsraten, bestimmt mittels ELISA und Neutralisationstiter, wurden nach der dritten Dosis erreicht. Deshalb ist die Vollendung des kompletten Grundimmunisierungsschemas notwendig, um bei möglichst allen Kindern eine Schutzwirkung zu erhalten.

5 Monate nach der zweiten Impfung wiesen mehr als 97 % der Kinder im Alter von 1–5 Jahren und mehr als 93 % der Kinder im Alter von 6–15 Jahren seropositive FSME-Antikörper-Konzentrationen sowohl im ELISA als auch im NT auf.

Die Ergebnisse einer Folgestudie, die die Persistenz der FSME-Antikörper untersuchte, unterstützen die Notwendigkeit einer ersten Auffrischimpfung spätestens drei Jahre nach der Grundimmunisierung. Eine Analyse der Persistenz der Seropositivität bis zu 58 Monate nach der ersten Auffrischimpfung zeigte für alle Altersgruppen eine hohe Serokonversionsrate im Neutralisationstest: 96,6 % bei Kindern zwischen 1–2 Jahren; 100 % bei den Kindern von 3–6 Jahren und 98,1 % bei den 7–15-Jäh-

rigen. Das Ergebnis unterstützt einen 5-Jahreszeitraum für die Auffrischimpfungen nach der ersten Booster-Impfung.

Die FSME-Impfung erzeugt statistisch äquivalente Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen europäische, sibirische und

fernöstliche FSME-Virusstämme. In einer veröffentlichten klinischen Prüfung wurden beträchtliche neutralisierende Antikörper auch gegen das Virus des hämorrhagischen Omsk-Fiebers durch Kreuzreaktion induziert, wenn auch mit niedrigeren Antikörper-Titern.

Systemorganklassen	Häufigkeit*
	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems	anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeitsreaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalitis, Krämpfe (einschließlich Fieberkrämpfe), Meningismus, Polyneuropathie, Bewegungsstörungen (Halbseitenlähmungen, halbseitige Gesichtslähmungen, vollständige Lähmungen, Neuritis), Guillain-Barré-Syndrom
Augenerkrankungen	Sehverschlechterungen, Photophobie, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (erythematös, makulär-papulär, vesikulär), Erythem, Juckreiz, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit (einschließlich Nackensteifigkeit), Schmerzen in den Extremitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, grippe-ähnliche Symptome, Asthenie, Ödeme

* Der obere Grenzwert des 95 % Konfidenzintervalls der Häufigkeit eines Ereignisses ist mit 3/n berechnet. Dabei repräsentiert „n“ die Anzahl der Personen, die in allen klinischen Prüfungen mit FSME-IMMUN 0,25 ml Junior behandelt wurden. Daher stellt die errechnete Häufigkeit „selten“ die theoretische, maximale Häufigkeit dieser Ereignisse dar.

Tabelle 1
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 1–5 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	99,4 (501/504)	100,0 (493/493)	98,5 (196/199)	99,5 (193/194)

Tabelle 2
Konventionelles Impfschema, gesammelte Serokonversionsraten¹,
bestimmt mittels ELISA und NT
Kinder im Alter von 6–15 Jahren

Dosis	ELISA ²		NT ²	
	2. Impfung	3. Impfung	2. Impfung	3. Impfung
Serokonversionsrate ¹ , % (n/N)	97,1 (496/511)	99,8 (505/506)	95,5 (274/287)	99,7 (289/290)

¹ bewertet 21 Tage nach jeder Dosis

² Cut-Off der Serokonversion: ELISA-Wert > 126 VIE/ml; NT > 1:10

Eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit längeren Impfintervallen als empfohlen (≤ 12 Jahre) zeigte mittels ELISA, dass eine einzelne Nachholimpfung mit FSME-IMMUN dazu in der Lage war, bei 99% der Kinder eine anamnestiche Antikörperantwort auszulösen. Daten zur Antikörperantwort mittels NT liegen nicht vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten auf der Basis von konventionellen Pharmakologie-Studien zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanalbumin
Natriumchlorid
Di-Natriumphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke
Sucrose
hydratisiertes Aluminiumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,25 ml Suspension in Fertigspritzen (Typ I Glas) ohne aufgesetzte Injektionsnadel. Die

Fertigspritzen werden mit Gummistopfen (Halogenbutyl) verschlossen. Packungsgrößen zu 1, 10, 20 und 100 Stück. Die Packung kann keine oder 1 Injektionsnadel enthalten. Die Injektionsnadeln sind steril und nur für den Einmalgebrauch gedacht. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Jede Fertigspritze ist in einem Blister verpackt. Die Öffnung in der Blisterdichtung ist beabsichtigt und sorgt für einen Ausgleich von Feuchtigkeit während der vor der Gabe des Impfstoffs empfohlenen Aufwärmung. Öffnen sie den Blister, indem Sie den Deckel entfernen, und nehmen Sie die Spritze heraus. Drücken Sie die Spritze nicht durch den Blister.

Für subkutane Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff soll vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln sollte FSME 0,25 ml Junior eine weißliche, durchsichtige, homogene Suspension sein. Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und/ oder auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Sollte eine Veränderung des Aussehens stattgefunden haben, muss der Impfstoff verworfen werden.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses soll die Nadel sofort aufgesetzt werden. Vor der Verabreichung die Nadelschutzkappe entfernen. Sobald die Nadel aufgesetzt wurde, muss der Impfstoff unmittelbar verabreicht werden. Bei ausnahmsweise subkutaner Verabreichung sollte eine geeignete Nadel verwendet werden.

Unverbrauchtes Produkt oder Abfallmaterialien sollten gemäß den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

Die Verabreichung des Präparates ist einschließlich Chargennummer vom Arzt zu dokumentieren. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze ein ablösbares Dokumentationsetikett.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: PEI.H.02967.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.06.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

FSME-Immun® 0.25 ml Junior

Pfizer AG

Zusammensetzung

Wirkstoff: Virus FSME inactivatum (Stamm Neudörf).l).

Adjuvans: Aluminium hydroxidum.

Hilfsstoffe: Albuminum seri humani, natrii chloridum, dinatrii phosphas dihydricus, kalii dihydrogenophosphas, aqua ad iniectabilia.

Rückstände (in Spuren) aus dem Herstellungsprozess: Saccharum, formaldehydum, protamini sulfas, neomycinum, gentamicinum.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionssuspension in einer Fertigspritze.

Eine Fertigspritze zu 0.25 ml (= 1 Einzeldosis) enthält

Inaktiviertes Frühsommer-Meningoenzephalitis Virus^{1,2} (Stamm Neudörf) 1.19 µg.

¹ Stamm Neudörf, Wirtssystem für die Virusvermehrung: Hühnerembryonal-Fibroblastenzellen (CEF-Zellen).

² Adsorbiert an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid (0.17 mg Al³⁺).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

FSME-Immun 0.25 ml Junior dient zur aktiven (prophylaktischen) Immunisierung gegen die durch Zecken übertragene Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) bei Kindern vom vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr, die sich dauernd oder vorübergehend in FSME-Endemiegebieten (v.a. Wald und Unterholz) aufhalten.

Hinsichtlich der Notwendigkeit, der Nutzen/Risiko-Abwägung, des Zeitpunktes und der Intervalle der Impfung wird auf die offizielle Impfempfehlung verwiesen. Impfempfehlungen, gemäss dem aktuellen Schweizerischen Impfplan sind zu beachten.

Ab dem vollendeten 16. Lebensjahr soll der FSME-Impfstoff für Erwachsene (FSME-Immun CC) verwendet werden.

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Übersicht Impfschema (für Kinder vom vollendeten 1. Lebensjahr bis zum vollendeten 16. Lebensjahr)

Grundimmunisierung*	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	-	-
2. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	1-3 Monate nach der 1. Teilimpfung	14 Tage nach der 1. Teilimpfung
3. Teilimpfung	0.25 ml i.m.	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung	5-12 Monate nach der 2. Teilimpfung

Auffrischung (Booster)**	Dosis	Zeitpunkt konventionelles Schema	Zeitpunkt Schnellimmunisierung
1. Auffrischungsimpfung	0.25 ml i.m.	3 Jahre nach der letzten Impfung	3 Jahre nach der letzten Impfung
Alle weiteren Auffrischungsimpfungen	0.25 ml i.m.	5 Jahre nach der letzten Impfung	5 Jahre nach der letzten Impfung

* Details siehe unten unter «Grundimmunisierung»

** Details siehe unten unter «Auffrischungsimpfungen (Booster)»

Grundimmunisierung

Die erste Dosis wird zu einem beliebigen Zeitpunkt verabreicht, die zweite 1-3 Monate danach (zu bevorzugendes Impfschema). Die dritte Dosis soll 5-12 Monate nach der zweiten Impfung gegeben werden.

Da der Impfschutz möglichst schon zu Beginn der saisonalen Zeckenaktivität (Frühling) bestehen soll, liegt der bevorzugte Impftermin für die 1. und 2. Teilimpfung in der kalten Jahreszeit. Die 3. Teilimpfung sollte vor Beginn der Zeckenaktivität (Frühling) der nächsten Saison verabreicht werden.

Wird mit der Grundimmunisierung in der warmen Jahreszeit begonnen, so empfiehlt es sich ein Schnellimmunisierungsverfahren anzuwenden, bei dem die 2. Teilimpfung bereits 14 Tage nach der 1. Teilimpfung verabreicht wird, damit möglichst rasch ein schützender Antikörpertiter aufgebaut werden kann. Die 3. Dosis soll 5-12 Monate nach der zweiten Impfung gegeben werden.

Auffrischungsimpfungen (Booster)

Die erste Auffrischungsimpfung sollte nicht später als 3 Jahre nach der 3. Dosis der Grundimmunisierung erfolgen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Unkontrollierte epidemiologische Studien und die klinische Studie 700802 unterstützen die Verwendung von Booster-Intervallen zwischen 3 und 5 Jahren für nachfolgende Auffrischungsimpfungen.

Ausdehnung der empfohlenen Impfabstände (Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen) - Nachholimpfung

Bei einer Ausdehnung der Impfabstände zwischen den einzelnen Dosen (Grundimmunisierung und Auffrischungsimpfungen) kann die Schutzwirkung bei den geimpften Personen unzureichend sein. Im Falle eines unterbrochenen Impfschemas, in dem jedoch mindestens zwei vorhergehende Impfungen erfolgt sind, reicht eine einzelne Nachholimpfung aus, um das Impfschema fortzusetzen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine Daten zu einer Nachholimpfung vor (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder mit geschwächter Immunabwehr (einschliesslich Kinder mit immun-suppressiver Therapie)

Alternativ zum Standardimpfschema kann die Antikörperkonzentration 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung bestimmt werden und, falls kein schützender Antikörperspiegel erreicht wurde, soll die 2. Teilimpfung wiederholt werden. Die 3. Teilimpfung zur Vervollständigung der Grundimmunisierung soll dann im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen. In Abhängigkeit von den Ergebnissen weiterer Antikörperkonzentrationsbestimmungen können Auffrischungsimpfungen vor dem üblichen Impfabstand von 3 Jahren erfolgen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Dasselbe gilt für alle folgenden Dosen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Art der Anwendung

Die Injektion soll intramuskulär in den Oberarm (M. deltoideus) erfolgen. Bei Kindern bis zu 18 Monaten bzw. je nach Entwicklungsstand und Ernährung erfolgt die Injektion in den Oberschenkel (M. vastus lateralis).

Nur in Ausnahmefällen kann der Impfstoff bei Personen mit Blutungsstörungen oder Personen mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie subkutan verabreicht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Eine versehentliche intravaskuläre Verabreichung kann zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen führen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Es wird empfohlen, die Verabreichung von FSME-Immun 0.25 ml Junior an einen Patienten und die Chargennummer des Impfstoffes zu dokumentieren.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff, auf einen der Hilfsstoffe oder einen der Produktionsrückstände (Formaldehyd, Neomycin, Gentamicin, Protaminsulfat). Kreuzallergien mit anderen Aminoglykosiden als Neomycin und Gentamicin sollen beachtet werden.

Schwere Überempfindlichkeit gegenüber Ei- und Hühnerprotein (anaphylaktische Reaktion nach oraler Aufnahme von Eiprotein) siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Bei akuten fieberhaften Infekten soll die FSME-Impfung zurückgestellt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Fieber kann vor allem nach der 1. Teilimpfung und bei sehr jungen Kindern auftreten (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Normalerweise klingt das Fieber innerhalb von 24 Stunden wieder ab. Die nach der 2. und 3. Teilimpfung berichteten Fiebertaten sind im Allgemeinen geringer als nach der 1. Teilimpfung. Bei Kindern mit einer Anamnese von Fieberkrämpfen oder mit hohem Fieber nach der Impfung, sollte eine fiebersenkende Prophylaxe oder Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen müssen für den Fall einer äusserst seltenen anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung geeignete medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Notfallbehandlung bereit stehen.

Eine intravaskuläre Anwendung ist unbedingt zu vermeiden, weil in diesem Falle schwere Unverträglichkeitsreaktionen, z.B. Schocksymptome, auftreten können.

Die empfohlene Applikationsart ist intramuskulär. Diese Applikationsart ist möglicherweise bei Personen mit Blutungsstörungen oder Personen mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie nicht geeignet. Begrenzte Daten von gesunden Erwachsenen (19-60 Jahre, Booster Impfung) weisen auf eine vergleichbare Immunantwort bei subkutan, wie bei intramuskulär verabreichten Auffrischungsimpfungen hin. Bei einer subkutanen Verabreichung könnte sich jedoch das Risiko für Nebenwirkungen an der Einstichstelle erhöhen. Es liegen keine Daten bei Kindern/Jugendlichen vor. Zur subkutanen Verabreichung bei der Grundimmunisierung liegen ebenfalls keine Daten vor.

Nicht-schwerwiegende Allergien gegen Hühnerprotein stellen in der Regel keine absolute Kontraindikation für eine Impfung mit FSME-Immun 0.25 ml Junior dar. Trotzdem sollen diese Personen nur unter geeigneter medizinischer Überwachung und der Möglichkeit einer sofortigen Notfallbehandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen geimpft werden (siehe «Kontraindikationen»).

Bei bekannter oder vermuteter Autoimmunerkrankung des Impflings muss das Risiko einer möglichen FSME Infektion gegen das Risiko einer ungewünschten Beeinflussung der Autoimmunerkrankung durch die Impfung abgewogen werden.

Die Impfindikation ist bei Kindern mit zerebralen Erkrankungen, wie aktive demyelinisierende Erkrankungen (z.B. multiple Sklerose) besonders sorgfältig zu stellen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie, weil die Frequenz von Krampfanfällen erhöht werden kann. Die Impfung sollte bei Personen mit akuten klinischen Erkrankungen (mit oder ohne Fieber), welche durch unerwünschte Wirkungen verschlimmert werden könnten oder welche die Interpretation möglicher unerwünschter Wirkungen beeinträchtigen könnten, zurückgestellt werden.

Erfolgt ein Zeckenstich vor der 1. Teilimpfung oder innerhalb von 14 Tagen danach, vermag die einmalige Gabe von FSME-Immun 0.25 ml Junior nicht vor dem möglichen Ausbruch einer Frühsommer-Meningoenzephalitis zu schützen.

Hinweis

Wie bei allen Impfstoffen können auch bei FSME-Immun 0.25 ml Junior Impfversager vorkommen.

Durch einen Zeckenstich können neben FSME auch andere Infektionen übertragen werden, die manchmal dem klinischen Bild einer Frühsommer-Meningoenzephalitis ähneln. FSME Impfstoffe schützen nicht vor Borrelien-Infektionen. Treten daher bei einem Impfling klinische Zeichen und Symptome einer möglichen FSME-Infektion auf, sollen diese sorgfältig in Hinblick auf mögliche andere Ursachen abgeklärt werden.

Eine schützende Immunantwort könnte bei Personen mit geschwächtem Immunsystem oder Personen unter einer immunsuppressiven Therapie beeinträchtigt sein. Spezifische klinische Daten für eine Dosierungsempfehlung liegen nicht vor. Es wird empfohlen, die Antikörperkonzentration 4 Wochen nach der 2. Teilimpfung zu bestimmen und, falls zu diesem Zeitpunkt keine Serokonversion nachgewiesen werden kann, eine zusätzliche Dosis zu verabreichen. Die 3. Teilimpfung soll dann im vorgesehenen zeitlichen Abstand erfolgen. Die Notwendigkeit für weitere Auffrischungsimpfungen kann durch serologische Tests in geeigneten Zeitabständen bestimmt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Werden serologische Tests zur Bestimmung der Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung für erforderlich erachtet, sollen diese Tests in einem erfahrenen, qualifizierten Labor durchgeführt werden. Eine Kreuzreaktion mit bestehenden Antikörpern – aufgrund einer natürlichen Exposition oder durch Impfung – gegen andere Flaviviren (z.B. Japan-B-Enzephalitis, Gelbfieber, Dengue Virus) kann zu falschen positiven Ergebnissen führen.

Interaktionen

Es liegen keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen vor.

Die offiziellen Empfehlungen zum zeitlichen Abstand zu anderen Impfungen - inaktivierter oder Lebendimpfstoff - sind einzuhalten. Bei gleichzeitiger Gabe sind verschiedene Applikationsorte zu wählen.

Bei Kindern unter immunsuppressiver Therapie oder mit gestörter Immunabwehr kann der Impferfolg ausbleiben. In diesen Fällen ist ein Antikörpernachweis zu Kontrollzwecken und zur Bestimmung der Notwendigkeit weiterer Auffrischungsimpfungen empfehlenswert (siehe

«Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Schwangerschaft/Stillzeit

Bitte beachten Sie die Hinweise in der Fachinformation von FSME-Immun CC (FSME-Impfstoff für Erwachsene und Jugendliche ab dem vollendeten 16. Lebensjahr).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Einige unerwünschte Wirkungen wie z.B. neurologische Symptome könnten die Motorik (z.B. beim Spielen im Freien oder beim Radfahren) oder die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen basiert auf einer gepoolten Analyse von Nebenwirkungen, welche nach der ersten Teilimpfung (durchgeführt an 3'088 Personen) aus 8 klinischen Studien beobachtet wurden. Diese Studien wurden mit FSME-Immun 0.25 ml Junior an Kindern im Alter von 1-15 Jahren durchgeführt.

Die Häufigkeiten für systemische Nebenwirkungen, die nach der zweiten und dritten Teilimpfung beobachtet wurden, waren geringer als nach der ersten Teilimpfung. Für die unerwünschten Wirkungen an der Injektionsstelle wurden vergleichbare Häufigkeiten nach der ersten, zweiten und dritten Teilimpfung beobachtet.

In Sicherheitsstudien bei Kindern im Alter von 1-15 Jahren wurden nach der ersten Impfung folgende Fiebertaten (die Temperatur wurde bei Kindern <3 Jahren rektal und bei Kindern und Jugendlichen >3 Jahren oral gemessen) und andere Nebenwirkungen aktiv dokumentiert.

Folgende Fiebertaten wurden ermittelt:

Nach der 1. Teilimpfung: Im Alter von 1-2 Jahren (n=262): leichtes Fieber (38-39 °C) bei 27.9%; mässiges Fieber (39.1-40.0 °C) bei 3.4%; kein schweres Fieber (>40 °C). Im Alter von 3-15 Jahren (n=2'519): leichtes Fieber bei 6.8%; mässiges Fieber bei 0.6%; kein schweres Fieber.

Die Fiebertaten ab der zweiten Impfung sind in der Regel niedriger als nach der ersten Impfung. In klinischen Studien wurden folgende Fiebertaten nach der zweiten Impfung berichtet: 15.6% (41/263) bei den 1- bis 2-Jährigen und 1.9% (49/2'522) bei den 3- bis 15-Jährigen.

Die Nebenwirkungen dieses Abschnittes werden gemäss der folgenden Häufigkeiten angegeben: Sehr häufig (≥1/10), häufig (<1/10, ≥1/100), gelegentlich (<1/100, ≥1/1'000), selten (<1/1'000, ≥1/10'000).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Lymphadenopathie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetit vermindert.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Unruhe (beobachtet bei Kindern von 1-5 Jahren), Schlafstörung.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz.

Selten: Schwindelgefühl, Störungen der Sinnesempfindungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Vertigo.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Gelegentlich: Abdominalschmerz.

Selten: Diarrhoe, Dyspepsie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie.

Gelegentlich: Arthralgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen und Druckschmerz an der Injektionsstelle (20.7%).

Häufig: Schwellung, Verhärtung und Erythem an der Injektionsstelle, Ermüdung und Unwohlsein (beobachtet bei Kindern von 6-15 Jahren). Fieber (Trat häufiger bei jüngeren als bei älteren Kindern auf, d.h. sehr häufig bzw. häufig. Die Fiebertaten ab der zweiten Impfung sind in der Regel niedriger als nach der ersten Impfung.).

Gelegentlich: Schüttelfrost.

Selten: Jucken an der Injektionsstelle.

In einer aktiven Marktüberwachungsstudie bei Kindern (1-12 Jahre) wurde bei 1-3-Jährigen (n=1'198) eine Fiebertate von 23.7% (18.1% mild, 5.2% moderat, 0.4% schwer) und bei 4-12-Jährigen (n=234) eine Fiebertate von 13.7% (12.4% mild, 1.3% moderat, 0% schwer) nach der ersten Impfung beobachtet.

Folgende weitere unerwünschte Wirkungen wurden für Kinder im Rahmen des Spontanmeldesystems berichtet. Wegen der Art der Datenerhebung kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden und ist deshalb «nicht bekannt».

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Idiopathische Thrombozytopenie (ITP).

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion.

Psychiatrische Erkrankungen

Verwirrtheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Meningismus, Konvulsionen, Fieberkrampf, Polyneuropathie, Enzephalitis, Neuritis unterschiedlichen Schweregrads mit sensorischen und motorischen Funktionsstörungen (Facialisparese, Paralyse/Parese, Neuritis, Hemiparese/Hemiplegie), Guillain-Barré Syndrom.

Des Weiteren wurden Meningoenzephalitis inklusive akute disseminierte Enzephalomyelitis, aseptische Meningitis, und extrapyramidal-motorische Störungen wie Dyskinesie und Dystonie im zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von FSME-Impfstoffen bei Kindern beobachtet.

Augenerkrankungen

Sehverschlechterung wie verschwommenes Sehen und Photophobie, Augenschmerzen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dyspnoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erythem, Pruritus, Ausschlag (erythematös, maculopapulös, vesikulär), Hyperhidrosis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit (inkl. Nackensteifheit), Schmerz in einer Extremität.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Grippe-ähnliche Erkrankung, Asthenie, Ödem, Gangstörung.

In einer kleinen Vergleichsstudie zur Immunantwort nach intramuskulärer und subkutaner Verabreichung von FSME-Immun CC als Booster Impfung bei gesunden Erwachsenen (19-60 Jahre) führte die subkutane Injektion zu mehr Nebenwirkungen am Verabreichungsort, insbesondere bei Frauen. Es liegen keine Daten bei Kindern vor.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Aufgrund der Darreichungsform des Impfstoffes ist eine versehentliche Überdosierung an Volumen unwahrscheinlich. Werden Dosen in kürzerem zeitlichem Abstand als empfohlen oder mehr Dosen als gewünscht verabreicht, können Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: J07BA01

FSME-Immun 0.25 ml Junior besteht aus einer Suspension von gereinigten, auf Hühnerembryonalzellen (SPF-Eier) gezüchteten und danach inaktivierten FSME-Viren. FSME-Immun 0.25 ml Junior bietet Schutz gegen alle in Europa vorkommenden FSME-Virusstämme.

Jede Charge ist auf das Nichtvorhandensein von vermehrungsfähigen FSME- und Fremdviren geprüft.

Die pharmakodynamische Wirkung des Produkts besteht darin, ausreichend hohe FSME-Antikörpertiter aufzubauen, die einen Schutz gegen das FSME-Virus gewährleisten.

FSME-Immun 0.25 ml Junior bietet nach erfolgter Grundimmunisierung einen 95-98% Schutz gegen die in Europa derzeit bekannten FSME-Virusstämme.

Klinische Wirksamkeit

Die Schutzrate des früheren und heutigen FSME-Impfstoffs wurde in einer kontinuierlichen Überwachung, die seit 1984 in der gesamten österreichischen Bevölkerung durchgeführt wurde, bestimmt. In dieser Überwachung wurde bei Kindern für den Zeitraum von 1994 bis 2003 eine Schutzrate von über 98% nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas (3 Teilimpfungen) berechnet.

In einer nachfolgenden Überwachung der österreichischen Bevölkerung in den Jahren 2000-2006 wurde eine Schutzrate von 99% bei regulär geimpften Personen berechnet. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die Schutzrate nach regulärem Impfschema ist nach den ersten beiden Teilimpfungen mindestens genauso hoch wie nach Abschluss der Grundimmunisierung durch die 3. Dosis. Bei irregulärem Impfintervall ist die Schutzrate jedoch signifikant niedriger.

In verschiedenen klinischen Studien mit FSME-Immun 0.25 ml Junior wurde die Serokonversion definiert als Anstieg auf >126 VIE U/ml nach der Impfung, ausgehend von einem Basis-ELISA-Wert von <63 VIE U/ml. Die so definierte Serokonversionsrate der Impfungen (n=780) betrug 3-5 Wochen nach der 2. Dosis mehr als 96% (Tabelle 1). Nach der 3. Dosis stieg die Serokonversion auf 99.7%. Deshalb sind zur Vervollständigung der Grundimmunisierung 3 Dosen notwendig, um schützende Antikörperspiegel in fast allen Impfungen zu erreichen.

Tabelle 1: Serokonversion bestimmt durch ELISA

	<i>n</i>	Serokonversionsrate nach 2. Teilimpfung	<i>n</i>	Serokonversionsrate nach 3. Teilimpfung
Studie 1	201	100%	199	100%
Studie 2	206	98.5%	202	100%
Studie 3	373	96%	362	99.7%

Weitere Untersuchungen zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für die Auffrischungsimpfungen bei Kindern laufen noch.

Eine Studie zur Persistenz des Immungedächtnisses bei Personen ab einem Alter von 6 Jahren mit längeren Impfintervallen als empfohlen (≤ 12 Jahre) zeigte mittels ELISA, dass eine einzelne Nachholimpfung mit FSME-Immun 0.25 ml Junior dazu in der Lage war, bei 99% der Kinder eine anamnestiche Antikörperantwort auszulösen. Daten zur Antikörperantwort mittels NT liegen nicht vor.

FSME-Immun 0.25 ml Junior ist gegen alle 3 FSME-Stämme (europäisch, sibirisch, fernöstlich) wirksam.

Pharmakokinetik

Nicht zutreffend.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Sonstige Hinweise**Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf FSME-Immun 0.25 ml Junior nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Der Impfstoff sollte vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen.

Jede Fertigspritze befindet sich in einer Blisterverpackung. Die Öffnung der Siegelnaht ist beabsichtigt und dient dem Ausgleich der Feuchtigkeit während der empfohlenen Erwärmung vor Verabreichung des Impfstoffs. Die Verpackung durch Abziehen der Deckfolie öffnen, um die Spritze zu entnehmen. Die Spritze nicht durch die Blisterverpackung drücken.

Vor der Applikation ist die Impfstoffsuspension durch Aufschütteln gut durchzumischen. Nach dem Aufschütteln ist FSME-Immun 0.25 ml Junior eine weissliche, opaleszente, homogene Suspension.

Der Impfstoff muss visuell auf Fremdpartikel und auf eine Veränderung des Aussehens überprüft werden. Trifft das eine und/oder andere zu, ist der Impfstoff zu verwerfen.

Nach Entfernen des Spritzenverschlusses die Nadel unverzüglich aufsetzen und den Nadelschutz vor Anwendung entfernen. Der Impfstoff ist sofort nach Aufsetzen der Nadel zu verwenden.

In Ausnahmefällen der subkutanen Verabreichung ist eine dafür geeignete Nadel zu verwenden.

Die Verabreichung des Präparates sollte inklusive Chargennummer dokumentiert werden. Zu diesem Zweck befindet sich auf der Fertigspritze eine ablösbare Dokumentationsetikette.

Zulassungsnummer

00683 (Swissmedic).

Packungen

1 Fertigspritze zu 0.25 ml und 1 Nadel. [B]

10 Fertigspritzen zu 0.25 ml ohne Nadel. [B]

Die Nadeln sind steril und nur zum Einmalgebrauch.

Zulassungsinhaberin

Pfizer AG, Zürich.

Stand der Information

Juni 2019.

LLD V011