

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:
Cepa SA₁₄-14-2 (inactivada) del virus de la encefalitis japonesa^{1,2} 6 AU³
equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀

¹ producida en células Vero

² adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado (aproximadamente 0,25 miligramos Al³⁺)

³ Unidades de antígeno

Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol por dosis; y sodio, menos de 1 mmol por dosis.

La solución salina con tampón fosfato 0,0067 M (en PO₄) tiene la siguiente composición salina:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.

Líquido transparente con un precipitado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IXIARO está indicado para la inmunización activa contra la encefalitis japonesa en los adultos, los adolescentes, los niños y los lactantes mayores de 2 meses.

Debería considerarse el uso de IXIARO en las personas con riesgo de exposición asociado a viajes o a su profesión.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (de 18 a 65 años de edad)

El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario convencional:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: 28 días después de la primera dosis.

Calendario rápido:

Aquellas personas que tengan de 18 a 65 años pueden vacunarse en un calendario rápido de la forma siguiente:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: siete días después de la primera.

En ambos calendarios, la primovacunación se debe realizar al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ) (ver sección 4.4).

Se recomienda que las personas vacunadas, que han recibido la primera dosis de IXIARO, completen el programa de vacunación primario, de dos dosis, con IXIARO.

Si no se finaliza la inmunización primaria de dos inyecciones, tal vez no se consiga una protección completa contra la enfermedad. Hay datos que indican que una segunda inyección, administrada hasta 11 meses después de la primera dosis, produce tasas elevadas de seroconversión (ver sección 5.1).

Dosis de recuerdo

Debe administrarse una dosis de recuerdo (tercera dosis) durante el segundo año (es decir, después de 12 a 24 meses) después de la inmunización primaria, antes de la posible reexposición al virus de la encefalitis japonesa.

Las personas con un riesgo continuado de contraer la encefalitis japonesa (personal de laboratorio o personas que residen en las regiones endémicas) deben recibir una dosis de recuerdo 12 meses después de la inmunización primaria (ver sección 5.1).

Los datos sobre la seroprotección a largo plazo tras una primera dosis de recuerdo administrada transcurridos de 12 a 24 meses desde la inmunización primaria sugieren que se debe aplicar una segunda dosis de recuerdo 10 años después de la primera dosis de recuerdo, antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa.

Personas de edad avanzada (65 años o más)

El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario convencional:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: 28 días después de la primera dosis.

La primovacunación se debe realizar al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ) (ver sección 4.4).

Se recomienda que las personas vacunadas, con una dosis de IXIARO, completen la pauta de vacunación primaria de dos dosis con IXIARO.

Si no se finaliza la inmunización primaria con dos inyecciones, tal vez no se consiga una protección completa contra la enfermedad. Hay datos que indican que una segunda inyección, administrada hasta 11 meses después de la primera dosis, produce tasas elevadas de seroconversión (ver sección 5.1).

Dosis de recuerdo

Como ocurre con muchas otras vacunas, la respuesta inmunitaria a IXIARO de personas de edad avanzada (65 años o más) es menor que en el caso de adultos jóvenes. En personas de edad avanzada, la duración de la protección es incierta y, por lo tanto, se debe barajar una dosis de refuerzo (tercera dosis) antes de la exposición al virus de la encefalitis japonesa. No se conoce la seroprotección a largo plazo tras una dosis de recuerdo.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con edades entre los 3 y <18 años

El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: 28 días después de la primera.

Niños con edades entre los 2 meses y los <3 años

El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,25 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: 28 días después de la primera.

Ver la sección 6.6 para obtener instrucciones acerca de cómo preparar la dosis de 0,25 ml para los niños con edades entre los 2 meses y <3 años.

Se recomienda que las personas que reciban la primera dosis de IXIARO completen el primer ciclo de vacunación de 2 dosis con IXIARO.

Dosis de recuerdo (niños y adolescentes)

Se debe administrar una dosis de recuerdo (tercera dosis) durante el segundo año (es decir, de 12 a 24 meses) después de la inmunización primaria, antes de la posible reexposición al virus de la encefalitis japonesa. Los niños y adolescentes con un riesgo continuado de contraer la encefalitis japonesa (que residen en las regiones endémicas) deben recibir una dosis de recuerdo 12 meses después de la inmunización primaria (ver sección 5.1)

Se debe administrar una única dosis de recuerdo de 0,5 ml a los niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 3 y los <18 años.

Se debe administrar una única dosis de recuerdo de 0,25 ml a los niños con edades comprendidas entre los 14 meses y los <3 años.

Ver la sección 6.6 para obtener instrucciones acerca de cómo preparar la dosis de 0,25 ml para los niños con edades comprendidas entre los 2 meses y <3 años.

No existen datos sobre la seroprotección a largo plazo transcurridos dos años desde la primera dosis de recuerdo administrada 1 año después de la inmunización primaria en niños.

Niños menores de 2 meses de edad

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IXIARO en niños menores de 2 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. En los lactantes, podrá utilizarse la parte anterolateral del muslo para la inyección. Nunca debe inyectarse IXIARO por vía intravascular.

Cuando IXIARO se administra de forma concomitante con vacunas inyectables, se deben administrar con jeringas distintas en lugares opuestos.

En casos excepcionales, IXIARO puede administrarse también por vía subcutánea a los pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que puede producirse sangrado después de la administración intramuscular. La administración subcutánea podría ocasionar una respuesta subóptima a la vacuna (ver sección 4.4). No obstante, hay que señalar que no existen datos de eficacia clínica que apoyen la administración por vía subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o los residuos sulfato de protamina, formaldehído, seroalbúmina bovina, ADN de la célula huésped, metabisulfito de sodio o proteína de la célula huésped.

Las personas que muestren reacciones de hipersensibilidad después de recibir la primera dosis de la vacuna no deberían recibir la segunda.

La administración debe posponerse en personas con trastornos febriles agudos intensos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, debe disponerse siempre de tratamiento y supervisión médicos adecuados para tratar los casos raros de reacciones anafilácticas que puedan producirse tras la administración de la vacuna.

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar IXIARO por vía intravascular.

Como sucede con cualquier otra vacuna, la vacunación con IXIARO puede no conferir protección en todos los casos.

IXIARO no protegerá frente a la encefalitis causada por otros microorganismos.

Al igual que otras inyecciones intramusculares, esta vacuna no debe administrarse por vía intramuscular a personas con trombocitopenia, hemofilia u otros trastornos hemorrágicos (ver sección 4.2).

En adultos se ha observado una tasa de seroconversión del 29,4 % diez días después de la primera vacunación i.m. y del 97,3 % una semana después de la segunda vacuna i.m en el calendario convencional.

Tras la inmunización con el calendario rápido, se ha observado una tasa de seroconversión del 99 % siete días después de la vacuna i.m. Por consiguiente, la primovacunación debe haberse completado al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ).

La protección contra la encefalitis japonesa no está asegurada hasta que se haya recibido la segunda dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Administración concomitante de IXIARO con otras vacunas:

Se ha evaluado en estudios clínicos la administración concomitante de IXIARO y una vacuna inactivada contra la hepatitis A y una vacuna inactivada contra la rabia en dos calendarios distintos. No se observó ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) ni a la vacunas contra el virus de la hepatitis A (VHA) ni de la rabia (ver sección 5.1).

Los perfiles de seguridad de IXIARO y de las otras vacunas estudiadas no se vieron comprometidos al administrarse de forma concomitante.

Puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria suficiente en los pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Población pediátrica

No se han realizado estudios sobre interacciones en niños y adolescentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de IXIARO en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, se han obtenido resultados de dudosa relevancia clínica (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se debe evitar el uso de IXIARO durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si IXIARO se excreta en la leche materna.

No parece previsible que produzca efectos sobre el niño de pecho, dado que la exposición sistémica a IXIARO de las mujeres que amamantan es insignificante. Sin embargo, ante la ausencia de datos y como medida de precaución, se debe evitar el uso de IXIARO durante la lactancia.

Fertilidad

Un estudio en ratas no indicó efectos relacionados con la vacuna en la función reproductora de las hembras, el peso del feto, la supervivencia ni el desarrollo de las crías.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

IXIARO no influye o su influencia es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de IXIARO se ha evaluado en ensayos clínicos controlados y no controlados en 5021 adultos sanos (de países no endémicos) y en 1559 niños y adolescentes (principalmente de países endémicos). Aproximadamente el 40% de los sujetos tratados sufrieron reacciones adversas sistémicas y aproximadamente un 54% sufrieron reacciones en el lugar de la inyección. Generalmente ocurren en los tres días siguientes a la vacunación, suelen ser leves y se resuelven al cabo de unos días. No se ha observado ningún aumento del número de reacciones adversas entre la administración de la primera y de la segunda dosis o después de una dosis de recuerdo en adultos.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en adultos fueron cefalea (20 % de los sujetos) y mialgia, (13 % de los sujetos), dolor (33 %) y sensibilidad (33 %) en el lugar de la inyección y cansancio (12,9 %).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños y adolescentes incluyen pirexia, diarrea, síntomas pseudogripales, irritabilidad, dolor en el lugar de la inyección, sensibilidad en el lugar de la inyección y enrojecimiento en el lugar de la inyección. (ver la tabla 1).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con los siguientes intervalos de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: de $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Adultos y personas de edad avanzada (65 años o más)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Raras: trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: migraña, mareo

Raras: parestesia, neuritis, disgeusia, síncope*

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Trastornos oculares

Raras: edema palpebral

Trastornos cardiacos

Raras: palpitaciones, taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: exantema, prurito, hiperhidrosis

Raras: urticaria, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética, artralgia

Raras: dolor en una extremidad

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, cansancio

Frecuentes: síntomas pseudogripales, pirexia, otras reacciones en el lugar de la inyección, por ejemplo, eritema, endurecimiento, tumefacción, prurito

Poco frecuentes: escalofríos, malestar general, astenia

Raras: edema periférico

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas

*notificado también durante la experiencia post-comercialización

Población pediátrica (2 meses a <18 años)

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas observadas en niños a los que se les administró la dosis de 0,25 ml (entre 2 meses y <3 años) y en niños y adolescentes a los que se les administró la dosis de 0,5 ml (entre 3 y <18 años)

Sistema de Clasificación de Órganos Término preferido	Frecuencia de las reacciones adversas (%) por dosis/edad	
	0,25 ml N=783 2 meses<3 años	0,5 ml N=628 3 a <18 años
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatía	0,1	0,0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Reducción del apetito	8,2	1,9
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	2,9	6,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	0,5	0,3
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	11,9	1,4
Vómitos	7,3	1,9
Náuseas	3,9	1,9
Dolor abdominal	0,1	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	6,3	1,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	3,0	7,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Pirexia	28,5	10,4
Síntomas pseudogripales	10,9	2,9
Irritabilidad	10,9	1,9
Fatiga	3,5	3,5
Eritema en el lugar de la inyección	10,0	4,1
Dolor en el lugar de la inyección	6,1	14,1
Hipersensibilidad en el lugar de la inyección	4,2	14,7
Tumefacción del lugar de la inyección	3,6	2,2
Endurecimiento del lugar de la inyección	1,2	1,9
Prurito en el lugar de la inyección	0,6	1,6
Investigaciones		
Elevación de las enzimas hepáticas	0,5	0,2

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas relacionados con la sobredosis.

Población pediátrica

No se han notificado casos de sobredosis en la población pediátrica. La administración involuntaria de una dosis de 0,5 ml de IXIARO a niños con edades entre 1 y <3 años no plantea riesgos para la seguridad (sección 5.1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la encefalitis. Código ATC: J07BA02

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las vacunas contra la encefalitis japonesa (EJ) no se conoce bien. Los estudios realizados en animales han demostrado que la vacuna provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra el virus de la encefalitis japonesa que en la mayoría de los casos confieren protección. Se han realizado estudios de provocación en ratones tratados con antisuero humano IXIARO. Estos estudios mostraron que casi todos los ratones que presentaban un título en la prueba de neutralización por reducción de placas de al menos 1:10 estaban protegidos frente al virus letal de la encefalitis japonesa.

Eficacia clínica y seguridad

No se ha realizado ningún ensayo de eficacia prospectivo. La inmunogenicidad de IXIARO se ha estudiado en aproximadamente 3119 sujetos adultos sanos que participaron en siete estudios clínicos aleatorizados y controlados, y en cinco estudios no controlados en fase 3 y en aproximadamente 550 niños sanos que participaron en dos estudios clínicos aleatorizados y controlados y en dos estudios en fase 3 no controlados.

Estudio fundamental sobre la inmunogenicidad (adultos)

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó en un estudio clínico multicéntrico en fase 3, aleatorizado, con control activo y enmascarado para el observador, en el que participaron 867 varones y mujeres sanos que recibieron IXIARO o la vacuna contra el VEJ aprobada en los Estados Unidos JE-VAX (administrados mediante inyección subcutánea según un calendario de 0, 7 y 28 días). Los dos criterios principales de valoración fueron la tasa de seroconversión (título de anticuerpos anti-VEJ \geq 1:10) y la media geométrica de los títulos (MGT) el día 56, determinados mediante una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) realizada a toda la población del estudio.

El día 56, la proporción de sujetos con seroconversión era similar en ambos grupos de tratamiento (96,4 % con IXIARO frente al 93,8 % con JE-VAX, respectivamente). La MGT aumentó el día 56 a 243,6 con IXIARO y a 102,0 con JE-VAX, respectivamente. Las respuestas inmunitarias conseguidas con IXIARO no fueron inferiores a las inducidas por JE-VAX (tabla 2).

Tabla 2: Tasas de seroconversión y media geométrica de los títulos de IXIARO y JE-VAX en la población por protocolo. Los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el VEJ se midieron frente a la cepa SA₁₄₋₁₄₋₂ del VEJ.

Tasa de seroconversión		
Punto temporal	IXIARO N = 365 % (n)	JE-VAX N = 370 % (n)
Visita 0 (selección)	0	0
Visita 3 (día 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visita 4 (día 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Media geométrica de los títulos (mediante la prueba de neutralización por reducción de placas)		
Punto temporal	IXIARO N = 365 MGT (n)	JE-VAX N = 370 MGT (n)
Visita 0 (selección)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visita 3 (día 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visita 4 (día 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

El efecto de la edad en la respuesta inmunitaria a IXIARO y a JE-VAX fue uno de los criterios de valoración secundarios evaluados en este estudio con control activo, en el que se compararon sujetos de 50 o más años (N = 262, edad media de 59,8 años) con sujetos menores de 50 años (N = 605, edad media de 33,9 años). No se observó ninguna diferencia significativa entre las tasas de seroconversión con IXIARO y JE-VAX en los sujetos menores de 50 años frente a aquellos de edad ≥ 50 años el día 28 ni el día 56 después de la vacunación. Las medias geométricas de los títulos fueron significativamente mayores el día 28 en los sujetos menores de 50 años que en los de edad ≥ 50 años en el grupo de JE-VAX (80,90 frente a 45,90; $p = 0,0236$), pero no se observó ninguna diferencia significativa el día 56 en ese grupo de tratamiento. Tampoco se observó ningún efecto significativo de la edad en la media geométrica de los títulos en el grupo que recibió IXIARO. No se apreciaron diferencias significativas entre las tasas de seroconversión en los sujetos menores de 50 años frente a los sujetos con ≥ 50 años de edad el día 28 ni el día 56 en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Persistencia de los anticuerpos (adultos)

Se evaluó la persistencia de los anticuerpos en un estudio clínico de seguimiento, de fase III, no controlado, en el que participaron sujetos que habían completado dos estudios fundamentales y que recibieron por lo menos una dosis de IXIARO. Se evaluó la inmunogenicidad a largo plazo de IXIARO en un subgrupo de 181 sujetos, hasta el 24º mes (población por intención de tratar (IT)) y en 152 sujetos hasta el 36º mes después de la primera vacunación con IXIARO.

Las tasas de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y los valores de la MGT en los meses 2, 6, 12, 24 y 36 se presentan en la tabla 3, correspondientes a la población IT.

Tabla 3: Tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y las medias geométricas de los títulos (MGT), 2, 6 y 12 meses después de la vacunación con IXIARO (población IT).

Tiempo	Tasa de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$		MGT	
	% (n/N)	Intervalo de confianza del 95%	MGT (N)	Intervalo de confianza del 95%
2° mes	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
6° mes	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
12° mes	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
24° mes	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
36° mes	84,9 (129/152)	[78,3, 89,7]	43,8(152)	[36,5, 52,6]

El descenso observado en la MGT se corresponde con lo esperado y coincide con los datos de otras vacunas inactivadas contra la EJ.

En otro estudio abierto, de seguimiento, de fase III, se evaluó la persistencia de los anticuerpos hasta 24 meses después de la vacunación primaria. En este estudio de seguimiento se incluyó a un total de 116 sujetos que habían recibido el programa primario recomendado de IXIARO. Las tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ fueron del 82,8% (IC 95%: 74,9, 88,6; N = 116) en el 6° mes, y del 58,3% en el 12° mes (IC 95%: 49,1, 66,9; N = 115). En el 24° mes, el 48,3% (IC 95%: 39,4, 57,3; N = 116) de los sujetos que finalizaron la inmunización primaria recomendada tenía todavía títulos de $PRNT_{50} \geq 1:10$. La MGT en estos sujetos fue de 16,2 (IC 95%: 13,8, 19,0) en el 24° mes.

Inmunización de recuerdo (adultos)

En un estudio no controlado, abierto, de fase III, se administró una dosis única de recuerdo de 6µg (0,5 ml), 15 meses después de la inmunización primaria. Los 198 sujetos tratados fueron incluidos en las poblaciones IT y de seguridad.

Las tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y MGT con el tiempo se presentan en la tabla 4:

Tabla 4: Tasas de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y MGT antes, y 1, 6 y 12 meses después de una dosis única de recuerdo de 6 µg (0,5 ml) administrada a los sujetos 15 meses después de la inmunización primaria recomendada con IXIARO (población IT).

	Tasa de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$		MGT	
		IC 95%		IC 95%
Antes del recuerdo, día 0 (n = 198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Día 28 (n = 198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6° mes (n = 197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12° mes (n = 194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Persistencia de los anticuerpos tras la vacuna de recuerdo (adultos)

En una extensión abierta no controlada del estudio de la dosis de recuerdo descrito anteriormente, se hizo un seguimiento de 67 sujetos para determinar los títulos de anticuerpos neutralizantes del VEJ aproximadamente 6 años después de la dosis de recuerdo. El 96% de los sujetos (64/67) seguían teniendo niveles de anticuerpos protectores ($PRNT_{50} \geq 1:10$), y GMT de 148 (95% IC: 107; 207).

Se aplicó el modelo matemático para estimar la duración media de la protección. Según este modelo, se estima que la duración media de protección será de 14 años y que el 75% de las personas vacunadas conservará niveles de anticuerpos protectores ($PRNT_{50} \geq 1:10$) durante 10 años. Por lo tanto, debe aplicarse una segunda dosis de recuerdo transcurridos 10 años desde la primera dosis de recuerdo, administrada 1 año después de la inmunización primaria antes de la posible exposición al VEJ.

Calendario de inmunización rápida (adultos)

La inmunogenicidad de IXIARO administrado en un calendario de vacunación rápida se evaluó en un estudio aleatorizado de fase 3 con evaluación ciega por terceros. Un total de 217 sujetos de 18 a 65 años recibieron IXIARO junto con vacuna inactivada contra la rabia (Rabipur) en un calendario de inmunización rápida programada en los días 0 y 28, y 56 sujetos recibieron IXIARO únicamente en el calendario de inmunización convencional en los días 0 y 28. La proporción de sujetos con seroconversión durante los 7 y 28 días posteriores a la última inmunización fue similar en ambos calendarios. Las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos también permanecieron en valores comparativamente elevados hasta 12 meses después de la primera inmunización en ambos calendarios (tabla 5).

El calendario rápido se probó con administración concomitante de IXIARO y Rabipur, pero también puede usarse para la administración exclusiva de IXIARO, ya que no se ha observado interferencia inmune de las dos vacunas (ver sección 4.5).

Tabla 5: Tasas de seroconversión y GMT de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ el día 0, 14, 21, 35, 56 y 365 posterior a la inmunización con IXIARO y vacuna inactivada contra la rabia en un calendario rápido e IXIARO únicamente en un calendario convencional (por población del protocolo)

	Tasa de seroconversión (tasa de sujetos con PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (prueba de neutralización de reducción de placas)	
	Calendario rápido % (n/N)	Calendario convencional % (n/N)	Calendario rápido (N)	Calendario convencional (N)
Calendario de vacunación	Día de IXIARO 0,7 Día de Rabipur 0, 3, 7	Día de IXIARO 0, 28 -	Día de IXIARO 0, 7 Día de Rabipur 0, 3, 7	Día de IXIARO 0, 28 -
Día 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Día 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Día 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Día 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Día 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Día 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA= no aplicable

Inmunización primaria incompleta (adultos)

En el estudio en el que se investigó la persistencia de la inmunidad después de diferentes pautas de inmunización se evaluó también la inmunogenicidad de las dosis de recuerdo (2x6 µg: N = 116, 1x 12 µg: N = 116 ó 1x6 µg: N = 117). Se administró una dosis única de recuerdo de 6 µg (0,5 ml), 11 ó 23 meses después de la primera dosis a los sujetos, que se determinó que eran seronegativos (títulos de PRNT₅₀< 1:10), 6 ó 12 meses después de la inmunización primaria. Los resultados indican que la segunda inyección de la serie de inmunización primaria se puede administrar hasta 11 meses después de la primera dosis. Las respuestas inmunitarias a dosis posteriores en diferentes tiempos después de la inmunización primaria completa o incompleta se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: TSC y MGT, cuatro semanas después de una dosis única de recuerdo de 6 µg administrada a sujetos con un PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 significa que un sujeto ya no está seroprotegido), 11 ó 23 meses después de la inmunización primaria recomendada (2x 6 µg) o la inmunización primaria incompleta (1x 6 µg) con IXIARO (población IT).

	(n / N)	SCR	GMT	[IC 95%]
Recuerdo después de la inmunización primaria recomendada (2x6 µg)				
Recuerdo a los 11 meses	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Recuerdo a los 23 meses	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7;4384,4]
Segunda dosis después de la inmunización primaria incompleta (1x6 µg)				
Segunda dosis a los 11 meses	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Segunda dosis a los 23 meses	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2;3702,9]

Uso concomitante (adultos)

Administración concomitante de IXIARO con vacuna inactivada (HAVRIX 1440) contra el virus de hepatitis A (VHA)

El uso concomitante de IXIARO con una vacuna inactivada contra el virus de la hepatitis A (VHA) (HAVRIX 1440) se ha evaluado en un ensayo clínico. No se observó interferencia alguna en la respuesta inmunitaria al VEJ y al VHA, respectivamente. Se demostró que la administración concomitante de IXIARO y una vacuna inactivada contra la hepatitis A no era inferior a las vacunas por separado en cuanto a la MGT de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ y anticuerpos anti-VHA y en cuanto a las tasas de seroconversión de ambos tipos de anticuerpos (ver la tabla 7).

Tabla 7: Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ el día 56 y tasas de seroconversión y media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-VHA el día 28 en la población por protocolo.

Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ el día 56			
	% con TSC	MGT	IC del 95 %
Grupo C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Grupo A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos anti-VHA el día 28			
	% con TSC	MGT	IC del 95 %
Grupo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Grupo B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Administración concomitante de IXIARO con vacuna inactivada contra la rabia (Rabipur):

En un estudio de fase 3 con evaluación ciega por terceros, se ha estudiado la administración concomitante de IXIARO y Rabipur en adultos de 18 a 65 años en comparación con las vacunas individuales correspondientes en un calendario convencional. No se observó interferencia en lo que respecta a la media geométrica de títulos (GMT) y a las tasas de seroconversión de anticuerpos de neutralización anti-VEJ (tabla 8). Tampoco hubo interferencia con la respuesta inmunitaria a Rabipur.

Tabla 8: Tasas de seroconversión (tasa de sujetos con PRNT₅₀ ≥ 1:10) y GMT (prueba de neutralización de reducción de placas) de anticuerpos de neutralización anti-VEJ tras la administración de IXIARO y Rabipur en calendario convencional, por población del protocolo

Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos de neutralización de VEJ en el día 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95 % CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Calendarios de vacunación: IXIARO: día 0/28, Rabipur: día 0/7/28.

Inmunogenicidad en personas de edad avanzada (65 años o más)

Se evaluó la inmunogenicidad de IXIARO en un ensayo en abierto no controlado en 200 personas de edad avanzada sanas de 65 a 83 años, incluidos sujetos con condiciones subyacentes estables como hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular o diabetes melitus no dependiente de insulina. Los anticuerpos de neutralización de VEJ se determinaron 42 días después de la serie primaria (día 70). Las personas de edad avanzada presentan una respuesta inmunológica inferior a la vacunación en comparación con los adultos más jóvenes o los niños, en términos de tasas de seroconversión (porcentaje de sujetos con título PRNT₅₀ ≥ 1:10) y media geométrica de títulos (tabla 9).

Tabla 9: Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes de VEJ del día 70 en la población por intención de tratar, en toda la población del estudio y estratificada por edad

Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes de VEJ del día 70				
	n / N	SCR	GMT	95 % CI
Población total del estudio	128/197	65 %	37	29,2, 47,8
Grupo de edad de 65 - 75 años	113/173	65,3 %	37,2	28,6, 48,3
Grupo de edad de 75 años o más	15/23	65,2 %	42,2	19,2, 92,7

Población pediátrica

En un estudio en fase 2 en niños pequeños indios sanos con edades entre ≥1 y <3 años, se vacunó a 24 niños con 0,25 ml de IXIARO (la dosis aprobada para este grupo de edad) y 24 niños recibieron la dosis de los adultos (0,5 ml). Los datos son limitados, pero no existieron diferencias en el perfil de seguridad entre la dosis de 0,25 ml y la de 0,5 ml en este grupo de edad.

Inmunogenicidad y seguridad de IXIARO en niños y adolescentes de un país con VEJ endémico

La seguridad y la inmunogenicidad de IXIARO fueron evaluadas en un estudio clínico aleatorizado, controlado y abierto realizado en Filipinas, donde el VEJ es endémico. Se comparó el perfil de seguridad de IXIARO con las vacunas de control Havrix (vacuna de la hepatitis A, fórmula pediátrica de 720 EL.U./0,5 ml) y Prevenar (vacuna conjugada neumocócica heptavalente [proteína CRM197 de la difteria]).

La evaluación de la inmunogenicidad se realizó en un subgrupo de la población del estudio e incluyó la determinación de la tasa de seroconversión (TSC), definida como un título de anticuerpos neutralizantes del VEJ de ≥1:10, la proporción de sujetos que lograron al menos cuadruplicar los títulos de anticuerpos y la

media geométrica de títulos (MGT) en el día 56 y el mes 7, por dosis y por grupo de edad. En la tabla 10 presentamos las respuestas inmunitarias obtenidas por IXIARO.

Tabla 10: Tasas de seroconversión, tasas de sujetos que lograron al menos cuadruplicar los títulos de anticuerpos neutralizantes del VEJ y la media geométrica de títulos al inicio, el día 56 y el mes 7 estratificados por grupo de edad. Población de intención de tratar

Dosis de la vacuna	0,25 ml			0,5 ml	
Grupo de edad	2 meses – <6 meses	6 meses – <12 meses	1 año – < 3 años	3 años - < 12 años	12 años - < 18 años
Tasas de seroconversión % (n/N)					
Antes de la vacunación	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
Día 56	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100 % (100/100)	100 % (137/137)
Mes 7	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Proporción de sujetos que lograron al menos cuadruplicar el porcentaje de títulos de anticuerpos del JEV (n/N)					
Día 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Mes 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Media geométrica de títulos (N)					
Antes de la vacunación	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52(124)	6,54(101)	13,08(140)
Día 56	687,35(9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Mes 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Se imputaron 5 títulos negativos previos a la vacunación.

Se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad en toda la población del estudio. Los padres o los sujetos registraron los acontecimientos adversos en una tarjeta diario durante los siete primeros días tras la vacunación. El día de la segunda vacunación y en las visitas presenciales (incluida una exploración médica 28 días —día 56— y 6 meses —mes 7— después de la segunda dosis) se preguntó a los padres o a los sujetos por cualquier AA imprevisto. El perfil de seguridad de IXIARO fue comparable al de Havrix o Prevenar.

Persistencia de los anticuerpos y dosis de recuerdo en niños y adolescentes de países endémicos de VEJ

La persistencia de los anticuerpos neutralizantes del JEV tras la inmunización primaria y la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis de recuerdo IXIARO transcurridos 12 meses desde la primera inmunización se evaluaron en un ensayo clínico abierto aleatorizado y controlado llevado a cabo en Filipinas, donde el VEJ es endémico (300 niños, edad media 5,3 años, entre los 1,2 y los 17,3 años de edad). Se hizo un seguimiento de 150 niños durante tres años sin dosis de recuerdo. Se administró una dosis de recuerdo a otros 150 niños transcurrido un año (0,25 ml para menores de 3 años en el momento de la dosis de recuerdo, 0,5 ml para niños de 3 años o más) y se hizo un seguimiento durante dos años. En la tabla 11 se puede observar la tasa de seroprotección (TSP) determinada como un título de anticuerpo neutralizante $\geq 1:10$ y una media geométrica de títulos (MGT). La dosis de recuerdo produjo un considerable aumento en la MGT y la tasa de seroprotección se mantuvo en el 100% dos años después de la dosis de recuerdo.

Tabla 11: Tasas de seroprotección y media geométrica de títulos con y sin la dosis de recuerdo de IXIARO en los meses 12, 13, 24 y 36, Población con intención de tratar

	Sin dosis de recuerdo N = 150	Dosis de recuerdo transcurridos 12 meses desde la inmunización primaria N = 149	
Tiempo transcurrido desde la inmunización primaria		Dosis de recuerdo de 0.25 mL N=81	Dosis de recuerdo de 0.5 mL N=67
Tasa de seroprotección % (n/N)			
12 meses	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13 meses	n.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24 meses	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36 meses	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Media geométrica de títulos			
12 meses	46	67	40
13 meses	n.d.	2911	1366
24 meses	50	572	302
36 meses	59	427	280

n.d. = no disponible

Inmunogenicidad y seguridad en niños y adolescentes de países no endémicos

En un estudio clínico abierto no controlado (realizado en Estados Unidos, Europa y Australia con hombres y mujeres sanos que tenían previsto viajar a zonas con VEJ endémico) se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de IXIARO.

Niños y adolescentes con edades entre ≥ 3 y < 18 años recibieron dos dosis de la vacuna de 0,5 ml y niños con edades entre ≥ 2 meses y < 3 años recibieron dos dosis de la vacuna de 0,25 ml los días 0 y 28 mediante inyección intramuscular. Se evaluaron los datos de la inmunogenicidad de 64 sujetos. En la tabla 12 se muestran las TSC y las MGT.

Tabla 12: Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ por dosis de la vacuna y grupo de edad. Población de intención de tratar

	Dosis de IXIARO	Punto cronológico	TSC n / N	MGT	IC del 95%
Grupo de edad ≥ 2 meses a < 3 años	0,25 ml	Día 56	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Mes 7	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Grupo de edad ≥ 3 a < 18 años	0,5 ml	Día 56	100 % 57/57	340,7 ; 430,3	269,8
		Mes 7	90,6 % 29/32;	57,1	38,4; 84,9

Persistencia de los anticuerpos y dosis de recuerdo en niños y adolescentes de países no endémicos

Un ensayo clínico de seguimiento abierto y no controlado evaluó la persistencia de los anticuerpos durante tres años a partir de la vacunación primaria con IXIARO. El ensayo se realizó en Estados Unidos, Europa y Australia. Los datos de la inmunogenicidad a largo plazo se evaluaron en 23 niños con una edad media de 14,3 años, de entre 3 y 18 años de edad). En la tabla 13 se pueden observar las TSP y las MGT.

Table 13: Tasas de seroprotección y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes del VEJ por dosis de vacuna y grupo de edad, Población con intención de tratar

	Tasa de seroprotección (Tasa de sujetos con PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Media geométrica de títulos (prueba de neutralización por reducción de placas)MGT [95%CI]	
	Tras una inmunización primaria con dosis de 0.25 mL	Tras una inmunización primaria con dosis de 0.5 mL	Tras una inmunización primaria con dosis de 0.25 mL	Tras una inmunización primaria con dosis de 0.5 mL
Mes 12	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Mes 24	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.d.]	75 [46; 124]
Mes 36	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.d.]	61 [35; 106]

n.d. 95% No pudo establecerse el intervalo de confianza (datos caso único)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no es necesaria en el caso de las vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se dispone de pocos datos sobre la toxicidad no clínica.

En un estudio de toxicidad reproductiva, y prenatal y postnatal, no se detectaron efectos relacionados con la vacuna en la reproducción, el peso fetal, la supervivencia ni el desarrollo de las crías. No obstante, se observó osificación incompleta de algunas partes del esqueleto en el grupo que recibió 2 dosis, pero no en el grupo que recibió 3 dosis. Actualmente resulta difícil explicar si este fenómeno está o no relacionado con el tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Suero salino con tampón fosfato formado por:

Cloruro sódico
Dihidrógeno fosfato de potasio
Hidrógeno fosfato disódico
Agua para preparaciones inyectables

Para consultar los adyuvantes ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo). Envase con una jeringa, con o sin aguja aparte.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada es de un solo uso y no debe ser utilizada en más de una persona. La jeringa precargada está lista para utilizar. Si no se suministra una aguja, utilice una aguja estéril.

No utilizar si la lámina del blíster no está intacta o si el envase está dañado.

Durante el período de conservación, puede que se forme un ligero depósito blanco con un sobrenadante incoloro y transparente.

Antes de la administración, agitar bien la jeringa para obtener una suspensión blanca, opaca y homogénea. No administrar si se observa la presencia de partículas o cambios de color tras el agitado o si la jeringa presenta daños físicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Información acerca de la administración de una dosis de 0,5 ml de IXIARO a personas mayores de 3 años

En el caso de la administración de una dosis completa de 0,5 ml siga los siguientes pasos:

1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea.
2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa.
3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada.

Información acerca de la preparación de una dosis de 0,25 ml de IXIARO para utilizarla en niños menores de 3 años

En el caso de la administración de una dosis de 0,25 ml a niños con edades entre 2 meses y <3 años siga los siguientes pasos:

1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea.
2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa.
3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada.
4. Mantener la jeringa en posición vertical.
5. Empujar el tapón del émbolo hasta el borde de la línea roja del tubo de la jeringa, indicada con una flecha roja (ver la figura 1)* para desechar el volumen sobrante
6. Acoplar una nueva aguja estéril antes de inyectar el volumen restante.

*Si empuja el tapón del émbolo más allá de la línea roja, no se garantiza la dosis de 0,25 ml y habrá que utilizar una jeringa nueva.

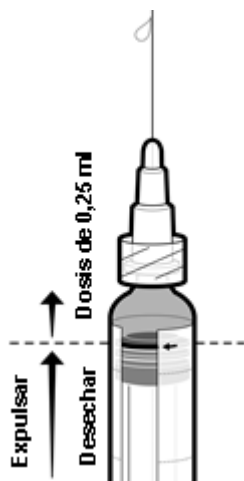


Figura 1:
Preparación para la
administración de
una dosis de 0,25 ml

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31Marzo 2009
Fecha de la última renovación: 28 de febrero de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos .

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Reino Unido

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Reino Unido

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

Liberación oficial de lotes

De conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requisitos para presentar los informes periódicos de seguridad para este medicamento se especifican en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/EC y en las actualizaciones posteriores publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)
Presentación para adultos, adolescentes y niños

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:
6 AU (Unidades de antígeno, equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀) de la cepa SA₁₄-14-2 inactivada del virus de la encefalitis japonesa (producida en células Vero) adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado (aproximadamente 0,25 mg Al³⁺).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Solución con tampón fosfato constituida por cloruro sódico, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato disódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.
Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada.
Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada + 1 aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar para obtener una suspensión uniforme.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Debe evitarse la inyección intravascular.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Lámina del blíster

Lámina blanca sin ninguna información impresa.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta de la jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa
Vía intramuscular (IM).

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis, 0,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera
No congelar

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

IXIARO suspensión inyectable

Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a usar esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede que usted y su hijo tengan que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted y/o a su hijo. No debe dársela a otras personas.
- Si usted y/o su hijo experimentan algún efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es IXIARO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted y/o su hijo usen IXIARO
3. Cómo se administra IXIARO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IXIARO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IXIARO y para qué se utiliza

IXIARO es una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa.

La vacuna consigue que el organismo cree su propia protección (anticuerpos) contra esta enfermedad.

IXIARO está indicado para prevenir la infección por el virus de la encefalitis japonesa (VEJ). Este virus se encuentra principalmente en Asia y se transmite al ser humano a través de mosquitos que han picado a un animal infectado (por ejemplo, un cerdo). Muchas personas infectadas presentan síntomas leves o no tienen síntomas. En las personas que contraen una forma grave de la enfermedad, la EJ suele empezar de forma parecida a la gripe, con fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En las fases iniciales de la enfermedad aparecen también confusión y agitación.

IXIARO solo debe administrarse a adultos, adolescentes, niños o bebés mayores de 2 meses que vayan a viajar a países en los que la EJ sea endémica o que, por su trabajo, estén expuestos al riesgo de contraerla.

2. Qué necesita saber antes de que usted y/o su hijo empiecen a usar IXIARO

NO use IXIARO:

- Si usted y/o su hijo son alérgicos (hipersensibles) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si usted y/o su hijo han experimentado una reacción alérgica después de recibir una dosis anterior de IXIARO. Los síntomas de una reacción alérgica pueden consistir en una erupción cutánea con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara y la lengua.
- Si usted y/o su hijo tienen una enfermedad que cursa con fiebre alta. En este caso, su médico pospondrá la vacunación.

Advertencias y precauciones

IXIARO no debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

La primovacunación debe completarse al menos una semana antes de la posible exposición al VEJ.

Informe a su médico:

- Si usted y/o su hijo han experimentado algún problema de salud después de la administración de alguna vacuna anterior;
- Si usted y/o su hijo tienen alguna otra alergia conocida;

- Si sufren un trastorno hemorrágico (enfermedad que le haga a usted y/o a su hijo sangrar más de lo normal) o presentan una disminución de las plaquetas sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia o de hematomas (trombocitopenia);
- Si su hijo tiene menos de 2 meses de edad, dado que IXIARO no se ha probado en bebés menores de 2 meses;
- Si su sistema inmunitario (de usted y/o de su hijo) no funciona correctamente (inmunodeficiencia) o si usted y/o su hijo están tomando medicamentos que afectan a su sistema inmunitario (como un medicamento llamado cortisona o medicamentos para el cáncer).

Su médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de recibir IXIARO.

Tenga en cuenta lo siguiente:

- IXIARO no puede causar la enfermedad frente a la que protege.
- IXIARO no evitará infecciones causadas por otros virus distintos al de la encefalitis japonesa.
- Como cualquier otra vacuna, la vacunación con IXIARO puede no proporcionar protección en todos los casos.
- Debe tomar las precauciones necesarias para evitar que usted y/o su hijo reciban picaduras de mosquitos (uso de prendas adecuadas, repelentes, mosquiteras) incluso después de haberse vacunado con IXIARO.

Uso de IXIARO con otros medicamentos

Estudios realizados en seres humanos para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos (ensayos clínicos) han demostrado que IXIARO puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis A y la vacuna contra la rabia.

Informe a su médico si usted y/o su hijo están utilizando, han utilizado recientemente o podrían tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si ha recibido recientemente alguna otra vacuna.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No existen datos suficientes sobre la utilización de IXIARO en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Como medida de precaución, IXIARO no debería utilizarse durante el embarazo o la lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar esta vacuna.

Conducción y uso de máquinas

IXIARO no influye o su influencia es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar IXIARO

La dosis recomendada para adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años es de 2 inyecciones de 0,5 ml cada una:

- La primera inyección, el día 0
- La segunda inyección, 28 días después de la primera (día 28)

Los adultos de 18 a 65 años también pueden vacunarse de la siguiente forma:

- La primera inyección el día 0
- La segunda inyección siete días después de la primera inyección (día 7).

Bebés y niños con edades entre 2 meses y <3 años de edad

La dosis recomendada para los bebés y los niños con edades entre 2 meses y <3 años de edad es de 2 inyecciones de 0,25 ml cada una:

- La primera inyección, el día 0
- La segunda inyección, 28 días después de la primera (día 28)

Para obtener instrucciones acerca de la preparación de la dosis de 0,25 ml, consulte la parte final de este prospecto.

Asegúrese de que usted y/o su hijo finalizan el programa completo de vacunación de 2 inyecciones. La segunda inyección deberá administrarse al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa. De lo contrario, usted y/o su hijo podrían no quedar totalmente protegidos frente a la enfermedad.

En el caso de los adultos, adolescentes, niños y lactantes de 1 año o mayores, puede administrarse una dosis de recuerdo durante el segundo año (es decir, 12 a 24 meses) después de la primera dosis de la inmunización primaria recomendada. En el caso de los adultos, se puede administrar una segunda dosis de recuerdo 10 años después de la primera dosis de recuerdo. En el caso de las personas de edad avanzada (65 o más años) la primera dosis de recuerdo puede administrarse antes. Su médico decidirá acerca del requisito y el momento de las dosis de recuerdo.

Administración

El médico o una enfermera le inyectarán IXIARO a usted y/o a su hijo en el músculo del brazo (deltoides). IXIARO no debe inyectarse en un vaso sanguíneo. En caso de que usted y/o a su hijo sufran un trastorno hemorrágico, es posible que su médico decida administrarle la vacuna por debajo de la piel (vía subcutánea).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si olvidó recibir IXIARO

Si usted y/o a su hijo se saltan una de las inyecciones programadas, consulte a su médico y pida otra cita para la segunda inyección. Sin la segunda inyección, usted y/o a su hijo no estarán completamente protegidos contra la enfermedad. Hay información que indica que la segunda inyección puede administrarse hasta 11 meses después de la primera.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este producto puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Durante los ensayos clínicos se han observado la mayoría de los siguientes efectos adversos, que suelen producirse en los tres días siguientes a la vacunación, son por lo general leves y desaparecen al cabo de unos días.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 usuario de cada 10):

Dolor de cabeza, dolor muscular, dolor en el lugar de la inyección, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, cansancio

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100):

Náuseas, enfermedad parecida a la gripe, fiebre, otras reacciones en el lugar de inyección (por ej., enrojecimiento, endurecimiento, hinchazón, picor)

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1000):

Vómitos, erupción cutánea, cambios en los ganglios linfáticos, migraña (dolor de cabeza palpitante, a menudo acompañado de náuseas y vómitos y sensibilidad a la luz), mareo, vértigo (sensación de que todo da vueltas), diarrea, dolor abdominal, sudoración excesiva, picor, escalofríos, sensación de malestar general, rigidez musculoesquelética, dolor en las articulaciones, debilidad, resultados anormales de las pruebas del hígado (aumento de las enzimas hepáticas)

Raros (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 10.000):

Palpitaciones, ritmo del corazón rápido, dificultad para respirar, sensación anormal en la piel (por ejemplo pinchazos), ronchas, enrojecimiento de la piel, dolor en las piernas o los brazos, deficiencia de plaquetas, inflamación de los nervios, hinchazón de las extremidades y los tobillos, alteración del gusto, hinchazón en los párpados, desmayo

Otros efectos adversos en niños con edades entre 2 meses y <3 años

Entre los niños con edades entre 2 meses y <3 años se han observado con mayor frecuencia los siguientes efectos adversos, en comparación con los niños de entre 3 y <12 años, los adolescentes y los adultos:

Muy frecuentes: fiebre (28,9 %), diarrea (11,8 %), enfermedad parecida a la gripe (11,2 %), irritabilidad (11,0 %)

Frecuentes: pérdida del apetito, vómitos, exantema

Poco frecuentes: tos

Comunicación de efectos adversos

Si usted y/o su hijo experimentas en cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de IXIARO

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar. Si la vacuna se ha congelado, no debe utilizarse.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que usted y/o su hijo ya no necesitan. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de IXIARO

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:

6 AU³ de la cepa SA₁₄-14-2 (inactivada) del virus de la encefalitis japonesa^{1,2}
equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀

¹ producida en células Vero

² adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado (aproximadamente 0,25 miligramos Al³⁺)

³ Unidades de antígeno

El hidróxido de aluminio se añade a esta vacuna como adyuvante.

Los demás componentes son: cloruro sódico, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato disódico, agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

IXIARO es una suspensión inyectable (0,5 ml en una jeringa de vidrio con o sin aguja suministrada por separado, envase con 1 jeringa).

IXIARO es una suspensión estéril de color blanco o ligeramente lechoso que se vuelve homogénea cuando se agita.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Viena
Austria
E-mail: infoixiaro@valneva.com

Responsable de la fabricación:

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG, Escocia
Reino Unido

Para cualquier información sobre este producto , por favor, contacte con el titular de la autorización de comercialización en la siguiente dirección:

infoixiaro@valneva.com

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

La jeringa precargada es de un solo uso y no debe ser utilizada en más de una persona. La jeringa precargada está lista para utilizar. Si no se suministra una aguja, utilice una aguja estéril.

No utilizar si la lámina del blíster no está intacta o si el envase está dañado.

Durante el período de conservación, puede que se forme un ligero depósito blanco con un sobrenadante incoloro y transparente.

Antes de la administración, agitar bien la jeringa para obtener una suspensión blanca, opaca y homogénea. No administrar si se observa la presencia de partículas o cambios de color tras el agitado o si la jeringa presenta daños físicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Información acerca de la administración de una dosis de 0,5 ml de IXIARO a personas mayores de 3 años

En el caso de la administración de una dosis completa de 0,5 ml siga los siguientes pasos:

1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea.
2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa.
3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada.

Información acerca de la preparación de una dosis de 0,25 ml de IXIARO para utilizarla en niños menores de 3 años

En el caso de la administración de una dosis de 0,25 ml a niños con edades entre 2 meses y <3 años siga los siguientes pasos:

1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea.
2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa.
3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada.
4. Mantener la jeringa en posición vertical.
5. Empujar el tapón del émbolo hasta el borde de la línea roja del tubo de la jeringa, indicada con una flecha roja (ver la figura 1)* para desechar el volumen sobrante
6. Acoplar una nueva aguja estéril antes de inyectar el volumen restante.

*Si empuja el tapón del émbolo más allá de la línea roja, no se garantiza la dosis de 0,25 ml y habrá que utilizar una jeringa nueva.

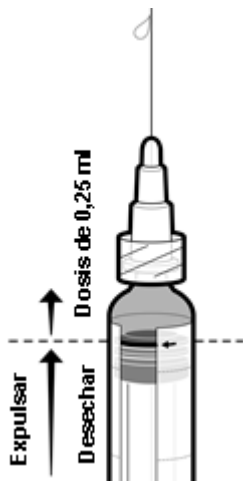


Figura 1:
Preparación para la
administración de
una dosis de 0,25 ml

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el virus de la encefalitis japonesa (inactivado), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Tras revisar la información periódica acumulada disponible sobre el síncope (incluido el síncope convulsivo), el PRAC observó que la mayoría de las notificaciones de convulsiones inducidas por la vacunación, en particular cuando el síncope se notificó explícitamente o cuando el inicio estuvo cercano en el tiempo a la vacunación, parecían pertenecer a la categoría de 'síncope convulsivo' con causalidad relacionada principalmente con mecanismos vasovagales, lo cual sugiere que pueden haber estado relacionados con la administración. Por lo tanto, el PRAC recomienda una actualización de la sección 4.8 de la FT para añadir el término 'síncope' categorizado dentro de la frecuencia de los eventos. El prospecto se deberá actualizar en línea.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el virus de la encefalitis japonesa (inactivado), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene el virus de la encefalitis japonesa (inactivada) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.