

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IXIARO injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot japansk encefalitt (inaktivert, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) IXIARO inneholder:

Japansk encefalittvirus SA₁₄-14-2-stamme (inaktivert)^{1,2} 6 AU³,
som tilsvarer en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ produsert i Vero-celler

² adsorbent på aluminiumhydroksid, hydrert (omtrent 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigen enheter

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder mindre kalium enn 1 mmol/dose og mindre natrium enn 1 mmol/dose.

Fosfatbufret saltløsning 0,0067 M (i PO₄) har følgende saltsammensetning:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Klar væske med hvitt bunnfall.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IXIARO er indisert for aktiv immunisering mot japansk encefalitt hos voksne, ungdom, barn og spedbarn i alderen 2 måneder og eldre.

Bruk av IXIARO bør overveies for personer som er utsatt for eksponering på reise eller under yrkesrelaterte forhold.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne i alderen 18-65

Primærvaksinasjonsserien består av to separate doser på 0,5 ml hver i henhold til følgende konvensjonelle plan:

Første dose ved dag 0.

Andre dose: 28 dager etter første dose.

Hurtig tidsplan

Personer i alderen 18-65 kan vaksineres med hurtig tidsplan som følger:

Første dose ved dag 0.

Andre dose: 7 dager etter første dose.

Med begge tidsplanene, bør primær immunisering gjennomføres minst én uke før potensiell eksponering for japansk encefalittvirus (JEV) (se pkt. 4.4). Det anbefales at vaksinerte personer som har fått første dose med IXIARO, fullfører primærvaksinasjonskuren på 2 doser IXIARO.

Hvis primærimmunisering med to injeksjoner ikke fullføres, vil full beskyttelse mot sykdommen muligens ikke oppnås. Det foreligger data som tyder på at en andre injeksjon gitt opp til 11 måneder etter den første dosen, fører til høye serokonversjonsfrekvenser (se pkt. 5.1)

Boosterdose

En boosterdose (tredje dose) skal gis i løpet av det andre året (dvs. 12–24 måneder) etter primærimmunisering, før potensiell ny eksponering for JEV. Personer som har vedvarende risiko for å få japansk encefalitt (laboratoriepersonale eller personer bosatt i endemiske områder), skal få boosterdose ved måned 12 etter primærimmunisering (se pkt. 5.1)

Langvarig serobeskyttelsesdata etter den første dosen administrert 12-24 måneder etter primærimmunisering antyder at det må gis en andre booster 10 år etter den første booster-dosen, før potensiell eksponering for JEV.

Eldre (≥ 65 år)

Primærvaksinasjonsserien består av to separate doser på 0,5 ml hver, i henhold til følgende konvensjonelle tidsplan:

Første dose på dag 0.

Andre dose: 28 dager etter første dose.

Primærimmuniseringen skal fullføres minst én uke før potensiell eksponering for japansk encefalittvirus (JEV) (se avsnitt 4.4).

Det anbefales at vaksinerte personer som har fått første dose med IXIARO, fullfører primærvaksinasjonskuren på 2 doser IXIARO.

Hvis primærimmuniseringen av to injeksjoner ikke er fullført, oppnås det kanskje ikke full beskyttelse mot sykdommen. Det foreligger data om at en andre injeksjon gitt opptil 11 måneder etter den første dosen resulterer i høye serokonversjonsfrekvenser (se avsnitt 5.1).

Boosterdose

Som med mange vaksiner, er immunresponsen hos eldre personer (≥ 65 år gamle) til IXIARO lavere enn hos yngre voksne. Beskyttelsesvarigheten er usikker hos eldre personer, derfor må en boosterdose vurderes før videre eksponering for JE-virus. Langvarig serobeskyttelse etter en boosterdose er ikke kjent.

Barn

Barn og ungdom fra 3 år til <18 år

Den primære vaksinasjonen består av to separate doser på 0,5 ml i henhold til følgende plan:

Første dose på dag 0.

Andre dose: 28 dager etter første dose.

Barn fra 2 måneder til <3 år

Den primære vaksinasjonen består av to separate doser på 0,25 ml i henhold til følgende plan:

Første dose på dag 0.

Andre dose: 28 dager etter første dose.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner om å forberede en 0,25 ml dose for barn i alderen 2 måneder til <3 år.

Det anbefales at vaksinerte som fikk den første dosen med IXIARO fullfører det primære 2-dose vaksinasjonsprogrammet med IXIARO.

Boosterdose (barn og ungdom)

En boosterdose (tredje dose) skal gis innen det andre året (dvs. 12-24 måneder) etter primærimmunisering, før potensiell reeksponering for JEV.

Barn og ungdom som har vedvarende risiko for å pådra seg japansk encefalittvirus (bosatt i endemiske områder) skal motta en boosterdose i måned 12 etter primærimmunisering (se avsnitt 5.1).

Barn og ungdom fra 3 til < 18 år skal motta en enkel boosterdose på 0,5 ml.

Barn fra 14 måneder til < 3 år skal motta en enkel boosterdose på 0,25 ml.

Se avsnitt 6.6 for instruksjoner om å forberede en dose på 0,25 mg for barn fra 2 måneder til > 3 år.

Det er ikke generert data om langvarig serobeskyttelse hos barn utover to år etter en første booster administrert 1 år etter primærimmunisering.

Barn under 2 måneder

Sikkerheten og effekten av IXIARO hos barn yngre enn 2 måneder er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal administreres med intramuskulær injeksjon i deltoidmuskelen. Hos spedbarn kan anterolateral-delen av låret brukes som injeksjonsstedet. IXIARO skal aldri injiseres intravaskulært. Når IXIARO administreres samtidig med injiserbare vaksiner, må de gis med separate sprøyter på motsatte sider.

Unntaksvis kan IXIARO også administreres subkutan til pasienter med trombocytopeni eller blødningssykdommer, siden blødning kan oppstå etter intramuskulær administrering. Subkutan administrering kan føre til en suboptimal respons på vaksinen (se pkt. 4.4). Det bør imidlertid bemerkes at det ikke foreligger data om klinisk effekt som understøtter subkutan administrering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller reststoffene protaminsulfat, formaldehyd, bovins serumalbumin, vertscelle DNA, natriummetabisulfitt, vertscelleprotein.

Personer som utviser overfølsomhetsreaksjoner etter mottak av første dose av vaksinen, må ikke få den andre dosen.

Administrering må utsettes hos personer med akutte, alvorlige febertilstander.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med alle injeksjonsvaksiner, bør egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig for å behandle tilfeller med anafylaktiske reaksjoner etter administrasjon av vaksinen. IXIARO skal ikke under noen omstendigheter administreres intravaskulært.

Som alle vaksiner kan det hende at IXIARO ikke fører til beskyttelse i alle tilfeller.

IXIARO beskytter ikke mot encefalitt forårsaket av andre mikroorganismer.

Som med andre intramuskulære injeksjoner må ikke denne vaksinen administreres intramuskulært til personer med trombocytopeni, hemofili eller andre blødningssykdommer (se pkt. 4.2).

Hos voksne ble en serokonversjonsfrekvens på 29,4 % observert 10 dager etter den første intramuskulære vaksinasjonen, og 97,3 % én uke etter den andre intramuskulære vaksinasjonen i den konvensjonelle tidsplanen. Etter immunisering med den hurtige tidsplanen har det blitt observert en serokonversjonsfrekvens på 99 % 7 dager etter den andre intramuskulære vaksinasjonen.

Primærimmunisering bør derfor fullføres minst én uke før potensiell eksponering for japansk encefalittvirus (JEV).

Beskyttelse mot japansk encefalitt er ikke sikret før andre dose ergitt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av IXIARO med andre vaksiner:

Samtidig administrering av IXIARO med inaktivert hepatitt A-vaksine og med inaktivert rabiesvaksine i to forskjellige tidsplaner er vurdert i klinisk studier. Det var ingen interferens med immunresponsen på henholdsvis vaksiner mot japansk encefalittvirus (JEV) eller hepatitt A- eller rabiesvirusvaksiner (se pkt. 5.1).

Sikkerhetsprofilene til IXIARO og de andre studerte vaksinene ble ikke forandret når de ble administrert samtidig.

Hos pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter med immunsvikt, kan det hende at adekvat immunrespons ikke oppnås.

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos barn og ungdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrensede mengder data fra bruk av IXIARO hos gravide kvinner.

I studier på dyr er det identifisert funn med uklar, klinisk relevans (se pkt. 5.3).

Som et forebyggende tiltak, bør bruk av IXIARO under graviditet unngås.

Amming

Det er ikke kjent om IXIARO utskilles i morsmelk.

Ingen virkninger forventes på det ammende spedbarnet siden den ammende kvinnens systemiske eksponering for IXIARO er ubetydelig.

I fravær av data og som et forebyggende tiltak, bør bruk av IXIARO under amming likevel unngås.

Fertilitet

En studie på rotter indikerer ikke vaksine-relaterte effekter på hunnenes reproduksjon, fostervekt, overlevelse eller utvikling av avkommet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

IXIARO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til IXIARO ble vurdert i ulike kontrollerte og ukontrollerte kliniske studier med 5021 friske voksne (fra ikke-endemiske land) og 1559 barn og ungdom (for det meste fra endemiske land). Omtrent 40 % av de vaksinerte opplevde systemiske bivirkninger og ca 54% fikk reaksjoner på injeksjonsstedet. De inntreffer normalt innen de første tre dagene etter vaksinasjonen, er normalt milde og forsvinner i løpet av noen dager. Det er ikke observert noen økning i antallet bivirkninger mellom første og andre dose eller etter en boosterdose hos voksne.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne omfatter hodepine (20 % av pasientene), myalgi (13 %), smerter på injeksjonsstedet (33 %), ømhet på injeksjonsstedet (33 %) og tretthet (12,9 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen hos barn og ungdom omfatter pyreksi, diaré, influensalignende sykdom, irritabilitet, smerter på injeksjonsstedet, ømhet på injeksjonsstedet og rødhet på injeksjonsstedet (se tabell 1).

Bivirkninger er oppført i henhold til følgende frekvenser:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Voksne og eldre voksne (≥ 65 år) populasjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: lymfadenopati

Sjeldne: trombocytopeni

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine

Mindre vanlige: migrene, svimmelhet

Sjeldne: parestesi, nevritt, smaksforstyrrelser, synkope*

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: vertigo

Øyeforstyrrelser

Sjeldent: øyelokkødem

Hjerteforstyrrelser

Sjeldne: palpitasjoner, takykardi

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne: dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kvalme

Mindre vanlige: brekninger, diaré, magesmerter

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: utslett, kløe, hyperhidrose

Sjeldne: urtikaria, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: myalgi

Mindre vanlige: stivhet i muskler og skjelett, artralgi

Sjeldne: smerter i ekstremitetene

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: på injeksjonsstedet: smerte, ømhet, utmattelse

Vanlige: influensalignende sykdom, pyreksi, andre reaksjoner på injeksjonsstedet, for eksempel rødhet, hardhet, hevelse, kløe

Mindre vanlige: frysninger, ubehag, asteni

Sjeldne: perifer ødem

Undersøkelser

Mindre vanlige: økt mengde leverenzymmer

*rapportert fra post-markedsføringserfaring

Pediatrik populasjon (2 måneder til < 18 år)

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger observert hos barn som fikk 0,25 ml dose (2 måneder til <3 år) og hos barn og ungdom som fikk 0,5 ml dose (3 år til <18 år)

Organklasser Foretrukket term	Frekvens av bivirkninger (%) etter dose/alder	
	0,25 ml N=783 2 måneder til < 3 år	0,5 ml N=628 3 til < 18 år
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Lymfadenopati	0,1	0,0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Redusert matlyst	8,2	1,9
Nevrologiske sykdommer:		
Hodepine	2,9	6,1
Respiratoriske, torakale og mediastinale sykdommer		
Hoste	0,5	0,3
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	11,9	1,4
Brekninger	7,3	1,9
Kvalme	3,9	1,9
Magesmerter	0,1	0,0
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett	6,3	1,4
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Myalgi	3,0	7,1
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi	28,5	10,4
Influensalignende sykdom	10,9	2,9
Irritabilitet	10,9	1,9
Utmattelse	3,5	3,5
Rødhet på injeksjonsstedet	10,0	4,1
Smerter på injeksjonsstedet	6,1	14,1
Ømhet på injeksjonsstedet	4,2	14,7
Hevelse på injeksjonsstedet	3,6	2,2
Hardhet på injeksjonsstedet	1,2	1,9
Kløe på injeksjonsstedet	0,6	1,6
Undersøkelser		
Økte leverenzymverdier	0,5	0,2

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).**

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av symptomer på overdosering.

Paediatrik populasjon:

Det er ikke blitt rapportert noen tilfeller av overdose i den pediatrike populasjonen. Utsiktet administrering av en dose på 0,5 ml av IXIARO hos barn i alderen 1 til <3 år innebærer ikke noen bekymringer for sikkerheten (pkt. 5.1.).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Encefalittvaksiner. ATC-kode: J07BA02

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til vaksiner mot japansk encefalitt (JE) er ikke godt forstått. Studier på dyr har vist at vaksinen får immunsystemet til å produsere antistoffer mot japansk encefalittvirus som er beskyttende. Det ble utført provokasjonsstudier av mus som ble behandlet med humane IXIARO-antisera. Disse studiene viste at nesten alle mus som hadde en plakkreduksjonsnøytraliseringsstest-titer på minst 1:10 ble beskyttet mot en dødelig dose japansk encefalittvirus.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er ikke gjennomført prospektive effektstudier. Immunogenisiteten til IXIARO ble studert hos omtrent 3119 friske voksne pasienter inkludert i sju randomiserte, kontrollerte og fem ukontrollerte fase 3 studier og hos ca. 550 friske barn inkludert i to randomiserte, kontrollerte og to ukontrollerte fase 3 kliniske studier.

Avgjørende immunogenisitetsstudie (voksne)

Immunogenisiteten til vaksinen ble vurdert i én randomisert, aktiv-kontrollert, observatørblindet, klinisk flersenterstudie (fase 3) som inkluderte 867 friske menn og kvinner som fikk IXIARO eller den amerikansk lisensierte JEV-vaksinen JE-VAX (på en 0, 7 og 28 dagers plan via subkutan injeksjon). Det koprime endepunktet var serokonversjonsfrekvens (antistofftiter mot JEV $\geq 1:10$) og geometriske middelverdititre (GMT) ved dag 56 som vurdert av en plakkreduksjonsnøytraliseringsstest (PRNT) for hele studiepopulasjonen.

Ved dag 56 var andelen pasienter som hadde serokonvertert lik for begge behandlingsgrupper (henholdsvis 96,4 % kontra 93,8 % for IXIARO og JE-VAX). GMT økte ved dag 56 til henholdsvis 243,6 for IXIARO og 102,0 for JE-VAX. Immunresponsene fremkalt av IXIARO var ikke dårligere enn responsen induert av JE-VAX (tabell 2).

Tabell 2: Serokonversjonsfrekvenser og geometriske middelveidititre for IXIARO og JE-VAX i per protokoll-populasjonen. Nøytraliserende antistofftitre mot JEV ble målt mot JEV-stamme SA₁₄-14-2.

Serokonversjonsfrekvens		
Tidspunkt	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Besøk 0 (screening)	0	0
Besøk 3 (day 28)	54 (197)	86,8 (321)
Besøk 4 (day 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrisk middelveidititer (med plakkreduksjonsnøytraliseringsstest)		
Tidspunkt	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Besøk 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Besøk 3 (day 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Besøk 4 (day 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Effekten av alder på immunresponsen på IXIARO og JE-VAX ble vurdert som et sekundært endepunkt i denne aktiv-kontrollerte studien som sammenligner pasienter ≥ 50 år (N=262, gjennomsnittsalder 59,8) med de under 50 år (N=605, gjennomsnittsalder 33,9).

Det var ingen signifikant forskjell mellom serokonversjonsfrekvensene for IXIARO og JE-VAX hos pasienter på <50 år sammenlignet med de på ≥ 50 år ved dag 28 eller dag 56 etter vaksinasjon.

Geometriske middelveidititre var signifikant høyere ved dag 28 hos pasienter på <50 år enn hos de på ≥ 50 år i JE-VAX-gruppen (80,9 kontra 45,9, $p=0,0236$), men det var ingen signifikant forskjell ved dag 56 for denne behandlingsgruppen. Alder hadde ingen signifikant effekt på geometrisk middelveidititer i gruppen som fikk IXIARO. Det var ingen signifikant forskjell mellom serokonversjonsfrekvensene hos pasienter på <50 år sammenlignet med de på ≥ 50 år ved dag 28 eller dag 56 for noen av behandlingsgruppene.

Antistoffpersistens (voksne)

Antistoffpersistens ble vurdert i en ukontrollert klinisk oppfølgingsstudie (fase 3) som omfattet pasienter som hadde fullført to sentrale studier og fått minst én dose IXIARO. Varigheten av immunogenisitet av IXIARO ble vurdert i en undergruppe på 181 pasienter fram til måned 24 (Intent-to-treat (ITT)-populasjon), og hos 152 pasienter fram til måned 36 etter første IXIARO-vaksinasjon.

Frekvens av pasienter med PRNT₅₀ $\geq 1:10$ og geometriske middelveidititre ved måned 2, 6, 12, 24 og 36 er oppsummert i tabell 3 for ITT-populasjonen.

Tabell 3: Frekvens av pasienter med PRNT₅₀≥1:10 og geometriske middelverdititre (GMT) ved måned 2, 6, 12, 24 og 36 etter vaksinasjon med IXIARO (ITT-populasjon)

Tidspunkt	Frekvens av pasienter med PRNT ₅₀ ≥1:10		GMT	
	% (n/N)	95 % konfidensintervall	GMT (N)	95 % konfidensintervall
Måned 2	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
Måned 6	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
Måned 12	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
Måned 24	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
Måned 36	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Den observerte nedgangen i GMT er som forventet, og kan sammenlignes med data fra andre inaktiverede JE-vaksiner.

I en annen åpen, fase III oppfølgingsstudie ble antistoffpersistens fram til 24 måneder etter primærvaksinasjon vurdert. Denne oppfølgingsstudien omfattet totalt 116 pasienter som hadde fulgt den anbefalte primærvaksinasjonen for IXIARO. Frekvensen av pasienter med PRNT₅₀≥1:10 var 82,8 % (95 % KI: 74,9; 88,6; N=116) ved måned 6 og 5,3 % ved måned 12 (95 % KI: 49,1; 66,9; N=115). Ved måned 24 hadde 48,3 % (95 % KI: 39,4; 57,3, N=116) av pasientene som fullførte anbefalt primærimmunisering fortsatt PRNT₅₀ titre på ≥1:10). GMT hos disse pasientene var 16,2 (95 % KI: 13,8; 19,0) ved måned 24.

Boosterimmunisering (voksne)

I en ukontrollert, åpen fase III-studie ble én enkel boosterdose på 6 µg (0,5 ml) IXIARO gitt ved måned 15 etter primærimmunisering. Samtlige 198 pasienter ble inkludert i ITT- og sikkerhetspopulasjonene. Frekvensen av pasienter med PRNT₅₀≥1:10 og GMT over tid er oppsummert nedenfor i tabell 4

Tabell 4: Frekvens av pasienter med PRNT₅₀≥1:10 og GMT før og ved måned 1, 6, og 12 etter én enkel boosterdose på 6 µg (0,5 ml) gitt til pasientene 15 måneder etter anbefalt primærimmunisering med IXIARO (ITT-populasjon)

	Frekvens av pasienter med PRNT ₅₀ ≥1:10		GMT	
		95 % KI		95 % KI
Prebooster, dag 0 (n=198)	69,2 %	[62,4 %; 75,2 %]	22,5	[19,0; 26,7]
Dag 28 (n=198)	100,0 %	[98,1%; 100,0 %]	900,1	[742,4; 1091,3]
Måned 6 (n=197)	98,5 %	[95,6 %; 99,5 %]	487,4	[390,7; 608,1]
Måned 12 (n=194)	98,5 %	[95,6 %; 99,5 %]	361,4	[294,5; 443,5]

Antistoffpersistens etter boosterimmunisering (voksne)

I en ukontrollert, åpen forlengelse av boosterstudien beskrevet over, ble 67 pasienter fulgt opp for bestemmelse av JEV-nøytraliserende antistofftitre omtrent 6 år etter en boosterdose. 96 % av pasientene (64/67) hadde fremdeles beskyttende antistoffnivåer (PRNT₅₀≥1:10), med en GMT på 148 (95 % CI: 107; 207). Matematisk modellering ble brukt for å beskytte gjennomsnittlig varighet av beskyttelse. Basert på denne modellen er det anslått at gjennomsnittlig varighet av beskyttelse vil være 14 år, og 75 % av de vaksinerte vil beholde beskyttende antistoffnivåer (PRNT₅₀≥1:10) i 10 år. En andre booster skal derfor gis 10 år etter første boosterdose, administrert 1 år etter primærimmuniseringen, før potensiell eksponering for JEV.

Hurtig immuniseringstidsplan (voksne)

Immunogenisiteten til IXIARO administrert i en hurtig vaksineringsstidsplan ble vurdert i en randomisert, observatør-blind, fase 3-studie. Totalt 217 forsøkspersoner i alderen 18-65 mottok IXIARO sammen med inaktivert rabiesvaksine (Rabipur) i en hurtig immuniseringstidsplan på dag 0 og dag 7 og 56 forsøkspersoner mottok kun IXIARO i den konvensjonelle immuniseringstidsplanen på dag 0 og dag 28. Andelen forsøkspersoner som serokonverterte ved 7 og 28 dager etter den siste immuniseringen var lik for begge tidsplanene. Serokonversjonsfrekvenser og antistofftitere forble også sammenlignbare høye opp til 12 måneder etter den første immuniseringen i begge tidsplanene (tabell 5).

Den hurtige tidsplanen ble testet for samtidig administrasjon av IXIARO og Rabipur, men kan også brukes for administrasjon av kun IXIARO, da det ikke har blitt observert noen interferens i immunresponsen av de to vaksinene (se avsnitt 4.5).

Tabell 5: Serokonversjonsfrekvenser og GMT-er for anti-JEV nøytraliserende antistoff på dag 0, 14, 21, 35, 56 og 365 etter immunisering med IXIARO og inaktivert rabiesvaksine i en hurtig tidsplan og kun IXIARO i en konvensjonell tidsplan (per protokoll-populasjon)

	Serokonversjonsfrekvens (Andel forsøkspersoner med PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (Plakkreduksjonsnøytraliseringsstest)	
	Hurtig tidsplan % (n/N)	Konvensjonell tidsplan % (n/N)	Hurtig tidsplan (N)	Konvensjonell tidsplan (N)
Vaksinasjonsplan	IXIARO dag 0,7 Rabipur dag 0,3,7	IXIARO dag 0,28 -	IXIARO dag 0,7 Rabipur dag 0,3,7	IXIARO dag 0, 28 -
Dag 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dag 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Dag 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Dag 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dag 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dag 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = not applicable

Ufullstendig primærimmunisering (voksne)

Immunogenisiteten av booster doser ble også vurdert i studien som undersøkte varigheten av immuniteten etter ulike primærimmuniseringer (2 x 6 µg: N=116, 1 x 12 µg: N=116 eller 1 x 6 µg: N=117). Én enkel booster dose på 6 µg (0,5 ml) ble gitt ved 11 eller 23 måneder etter første dose til pasienter som var påvist å være seronegative (PRNT₅₀ titre < 1:10) ved måned 6 og/eller måned 12 etter primærimmuniseringen. Resultatene viser at den andre injeksjonen i primærimmuniseringsserien kan gis opp til 11 måneder etter første dose. Immunresponsen på ytterligere doser på ulike tidspunkter etter fullstendig eller ufullstendig primærimmunisering framgår i tabell 6.

Tabell 6: Serokonversjonsfrekvens og GMT ved fire uker etter at én enkel boosterdose på 6 µg ble gitt til pasienter med PRNT₅₀ <1:10 (PRNT₅₀<1:10 betyr at pasienten ikke lenger er serobeskyttet) ved måned 11 eller måned 23 etter anbefalt primærimmunisering (2 x 6 µg) eller ufullstendig (1 x 6 µg) primærimmunisering med IXIARO (ITT-populasjon)

	(n / N)	Serokonversjonsfrekvens	GMT	[95 % KI]
Booster etter anbefalt primærimmunisering (2 x 6 mg)				
Booster ved måned 11	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Booster ved måned 23	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Andre dose etter ufullstendig primærimmunisering (1 x 6 mg)				
Andre dose ved måned 11	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Andre dose ved måned 23	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Samtidig bruk (voksne)

Samtidig administrasjon av IXIARO med inaktivert hepatitt A-virus (HAV)-vaksine (HAVRIX 1440)

Samtidig bruk av IXIARO med inaktivert hepatitt A-virus (HAV)-vaksine (HAVRIX 1440) er utforsket i en klinisk studie. Det var ingen interferens med immunresponsen på henholdsvis JE-virus og HAV. Samtidig administrering av IXIARO og inaktivert hepatitt A-vaksine ble påvist ikke å være dårligere enn separate vaksinasjoner med hensyn til GMT for nøytraliserende antistoff mot JE-virus og HAV, og for serokonversjonsfrekvenser for begge antistofftyper (se tabell 7).

Tabell 7: Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk middelverdititer for nøytraliserende antistoff mot JEV ved dag 56 og serokonversjonsfrekvenser og geometrisk middelverdititer for HAV-antistoff ved dag 28 per protokoll-populasjonen

Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk middelverdititer for nøytralisert antistoff mot JEV ved dag 56			
	% med SKF	GMT	95 % KI
Gruppe C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Gruppe A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk middelverdititer for antistoff mot HAV ved dag 28			
	% med SKF	GMT	95 % KI
Gruppe C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Gruppe B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Samtidig administrering av IXIARO med inaktivert rabiesvaksine (Rabipur):

I en observatør-blind fase 3-studie, har samtidig administrering av IXIARO og Rabipur blitt studert hos voksne i alderen 18-65 i sammenligning med respektive enkeltvaksiner i konvensjonell tidsplan. Det ble ikke observert noen interferens når det gjelder geometrisk gjennomsnitt-titer (GMT) og serokonversjonsfrekvenser for anti-JEV nøytraliserende antistoff (tabell 8). Det var heller ingen interferens med immunresponsen til Rabipur.

Table 8: Serokonversjonsfrekvenser (andelen forsøkspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$) og GMT-er (plakkreduksjon-nøytralisasjonstest) for anti-JEV nøytraliserende antistoff etter administrering av IXIARO og Rabipur i konvensjonell tidsplan, per protokoll-populasjon

Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk gjennomsnitt-titer for JEV nøytraliserende antistoff ved dag 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)

Vaksinasjonsplaner: IXIARO: dag 0/28, Rabipur: dag 0/7/28.

Immunogenisitet hos eldre personer (≥ 65 år)

Immunogenisiteten av IXIARO ble vurdert i en åpen, ukontrollert studie hos 200 friske, eldre personer i alderen 65-83, inkludert forsøkspersoner med stabile, underliggende tilstander som hyperkolesterolemi, hypertensjon, kardiovaskulær sykdom eller ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. JEV nøytraliserende antistoffer ble målt 42 dager etter den andre dosen av primærserien (dag 70). Eldre personer har en lavere immunrespons på vaksinen sammenlignet med yngre voksne eller barn, i form av serokonversjonsfrekvenser (andelen av pasienter med $PRNT_{50}$ titer $\geq 1:10$) og geometrisk gjennomsnitt-titere (tabell 9).

Table 9: Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk gjennomsnitt-titer av JEV nøytraliserende antistoff ved dag 70 i behandlingspopulasjonen, for hele studiepopulasjonen og stratifisert etter alder

Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk gjennomsnitt-titer for JEV nøytraliserende antistoff ved dag 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Total studiepopulasjon	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Aldersgruppe 65 - <75 år	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Aldersgruppe ≥ 75 år	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Paediatrik populasjon

I en fase 2-studie med friske indiske småbarn i alderen ≥ 1 år til <3 år ble 24 barn vaksinert med 0,25 ml IXIARO (den lisensierte dosen for denne aldersgruppen) og 24 barn fikk den voksne 0,5 ml dosen. Data er begrenset, men det var ingen forskjell i sikkerhetsprofilen mellom 0,25 ml og 0,5 ml dose i denne aldersgruppen.

Immunogenisitet og sikkerhet til IXIARO hos barn og ungdom fra et JEV-endemisk land

Sikkerhet og immunogenisiteten til IXIARO ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen klinisk studie utført på Filippinene, der JEV er endemisk. Sikkerhetsprofilen til IXIARO ble sammenlignet med kontrollvaksinene Havrix (Hepatitt A-vaksine, pediatrik 720 EL.U./0,5 ml formulering) og Prevenar (pneumokokksakkarid 7-valent konjugatvaksine [Difteri CRM197 protein]).

Evalueringen av immunogenisiteten ble gjennomført i en undergruppe av pasientene og inkluderte fastsettelse av serokonversjonsrate (SCR), definert som JEV nøytraliserende antistofftiter $\geq 1:10$, andelen av personer som oppnådde en minst fire ganger økning i antistofftiter og det geometriske

gjennomsnittet titer (GMT) på dag 56 og 7 måneder, etter dose og etter aldersgruppe. Immunresponsene for IXIARO er gjengitt i tabell 10.

Tabell 10: Serokonversjon, forekomst av personer med minst 4 ganger økning i JEV nøytraliserende antistofftiter og geometriske middelværdi titer ved baseline, Dag 56 og 7 måneder stratifisert etter aldersgruppe, Intent to treat-populasjonen.

Vaksinedose	0,25 ml			0,5 ml	
Aldersgruppe	2 mndr. – <6 mndr.	6 mndr. – <12 mndr.	1 år – < 3 år	3 år - < 12 år	12 år - < 18 år
serokonversjon i % (n/N)					
Pre-vaksinasjon	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
Dag 56	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
Måned 7	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Andelen pasienter som oppnådde \geq 4-dobling i JEV antistofftiter % (n/N)					
Dag 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Måned 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrisk gjennomsnittlig titer (N)					
Pre-vaksinasjon	8,42 (10)	5 [◊] (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Dag 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Måned 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Negative pre-vaksinasjonstiter ble tilregnet 5.

Sikkerheten og tolerabiliteten ble evaluert i hele studiepopulasjonen. Foreldre eller forsøkspersoner registrerte bivirkninger på et dagbokkort i de første syv dagene etter hver vaksining. Foreldre eller forsøkspersoner ble spurt om eventuelle uønskede hendelser når de møtte for den andre vaksinasjonen og ved visitter som inkluderte en medisinske undersøkelse 28 dager (dag 56) og 6 måneder (måned 7) etter den andre dosen. Sikkerhetsprofilen til IXIARO var sammenlignbar med Havrix eller Prevenar.

Antistoffpersistens og boosterdose hos barn og unge fra et JEV-endemisk land

Persistensen av JEV-nøytraliserende antistoffer etter primærimmunisering og sikkerhet og immunogenisitet av en IXIARO-boosterdose 12 måneder etter primærimmunisering ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen klinisk prøvestudie utført i Filippinene, hvor JEV er endemisk (300 barn, gjennomsnittsalder 5,3 år, fra 1,2 – 17,3 år). 150 barn ble fulgt opp i tre år uten booster, i tillegg fikk 150 barn en booster etter 1 år (0,25 ml hvis de var i alderen <3 år ved tidspunktet for booster, 0,5 ml hvis de var i alderen 3 år og over), og ble fulgt opp i ytterligere 2 år. Serobeskyttelsen (SPR) definert som nøytraliserende antistofftiter \geq 1:10 og geometriske middelværdititer (GMT) presenteres i tabell 11. Boosterdosen førte til en uttrykt økning i GMT-er, og serobeskyttelsen forble ved 100 % to år etter booster.

Tabell 11: Serobeskyttelsesfrekvens og geometriske middelverdititre med og uten en booster med IXIARO ved måned 12, 13, 24 og 36, Intent To Treat Population

	Uten booster N = 150	Boosterdose 12 måneder etter primærimmunisering N = 149	
Tidspunkt etter primærimmunisering		0,25 ml boosterdose N=81	0,5 ml boosterdose N=67
Serobeskyttelsesfrekvens % (n/N)			
Måned 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Måned 13	n.a.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Måned 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Måned 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Geometrisk middelverdititer			
Måned 12	46	67	40
Måned 13	n.a.	2911	1366
Måned24	50	572	302
Måned 36	59	427	280

n.a. = ikke tilgjengelig

Imunogenisitet og sikkerhet hos barn og ungdom fra ikke-endemiske land

Sikkerheten og immunogenisiteten til IXIARO ble evaluert i en ukontrollert, åpen klinisk studie utført i USA, Europa og Australia hos friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner med planlagt reise til JEV-endemiske områder. Barn og ungdom i alderen ≥ 3 til <18 år fikk to vaksinedoser med 0,5 ml og barn i alderen ≥ 2 måneder til <3 år fikk to vaksinedoser med 0,25 ml på dag 0 og dag 28 ved intramuskulær injeksjon. Immunogenisitetsdata ble evaluert hos 54 pasienter. SCR og GMT er vist i tabell 12.

Tabell 12: Serokonversjonsfrekvenser og geometrisk middelverdititer for nøytraliserende antistoff mot JEV etter vaksinedose og aldersgruppe. Intent-to-treat populasjon.

	IXIARO Dose	Tidspunkt	SCR n / N	GMT	95 % CI
Aldersgruppe ≥ 2 måneder til <3 år	0,25 ml	Dag 56	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Måned 7	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Aldersgruppe ≥ 3 til <18 år	0,5 ml	Dag 56	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Måned 7	90,6 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Antistoffpersistens hos barn og ungdom fra ikke-endemiske land

Antistoffpersistens ble evaluert for tre år etter primærvaksinasjonen med IXIARO i en ukontrollert, åpen klinisk oppfølgingsstudie utført i USA, Europa og Australia. Langvarig immunogenisitetsdata ble evaluert hos 23 barn, gjennomsnittsalder 14,3 år, fra 3 – 18 år). SPR og GMT vises i tabell 13.

Tabell 13: Serobeskyttelsesfrekvens og geometrisk middelverdititer av JEV-nøytraliserende antistoff ved vaksinedose og aldersgruppe. Intent-to-treat Population

	Serobeskyttelsesfrekvens (frekvens av forsøkspersoner med PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Geometrisk middelverdititer (plakkreduksjonsnøytraliseringsstest) GMT [95% CI]	
	Etter 0,25 ml dose primærimmunisering	Etter 0,5 ml dose primærimmunisering	Etter 0,25 ml dose primærimmunisering	Etter 0,5 ml dose primærimmunisering
Måned 12	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28; 80]
Måned 24	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
Måned 36	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. 95 % Konfidensintervall kunne ikke etableres (enkeltpasient-data)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke nødvendig å vurdere farmakokinetiske egenskaper for vaksiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske toksisitetsdata er begrensede.

I en reproduktiv og pre-/post-natal toksisitetsstudie ble det ikke påvist vaksinerelaterte effekter på reproduksjon, fostervekt, overlevelse og utvikling av avkom. Det ble imidlertid observert ufullstendig ossifikasjon i deler av skjelettet i gruppen som fikk 2 doser, men ikke i gruppen som fikk 3 doser. Det er for øyeblikket vanskelig å forklare om dette fenomenet er behandlingsrelatert eller ikke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Fosfatbufret saltløsning som består av:

Natriumklorid
Kaliumdihydrogenfosfat
Dinatriumfosfat
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med en stempelstopper (klorobutylelastomer).

Pakning på 1 sprøyte med eller uten separat kanyle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk og skal ikke brukes til mer enn én person. Den ferdigfylte sprøyten er klar til bruk. Hvis det ikke følger med en kanyle, må en steril kanyle brukes.

Må ikke brukes hvis blisterfolien ikke er intakt eller pakken er skadet.

Ved oppbevaring kan det observeres et fint hvitt bunnfall med en gjennomsiktig fargeløs supernatant. Før administrering, rist sprøyten godt for å oppnå en hvit, ugjennomsiktig, homogen suspensjon. Må ikke administreres dersom det er partikler igjen etter ristingen eller hvis det observeres misfarging eller hvis sprøyten ser ut til å være fysisk skadet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Informasjon om administrasjon av en 0,5 ml dose IXIARO for personer på 3 år og over.

For administrasjon av hele dosen på 0,5 ml, følge trinnene nedenfor:

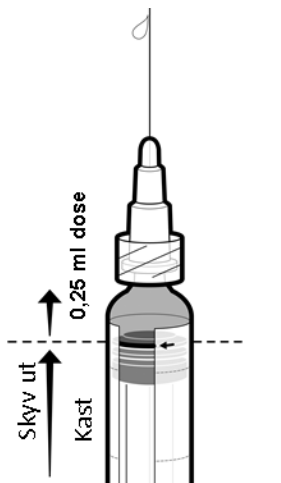
1. Rist sprøyten godt for å oppnå en homogen suspensjon.
2. Ta av sprøyteheten ved å vri forsiktig på den. Forsøk ikke å brette eller rive av hetten, da dette kan føre til at sprøyten blir skadet.
3. Sett en kanyle på den ferdigfylte sprøyten.

Information om klargjøring av en dose IXIARO på 0,25 ml til barn under 3 år

Ved administrasjon av en dose på 0,25 ml hos barn på 2 måneder til < 3 år, følge trinnene nedenfor:

1. Rist sprøyten godt for å oppnå en homogen suspensjon.
2. Ta av sprøyteheten ved å vri forsiktig på den. Forsøk ikke å brette eller rive av hetten, da dette kan føre til at sprøyten blir skadet.
3. Sett en kanyle på den ferdigfylte sprøyten.
4. Hold sprøyten i oppreist stilling.
5. Skyv stempelproppen opp til kanten av den røde streken på sprøyten, angitt med en rød pil (se figur 1) *, for å bli kvitt overskytende volum
6. Sett på en ny steril kanyle før gjenværende volum injiseres.

* Hvis du skjøvr stempelproppen forbi den røde linjen, er en 0,25 ml dose ikke garantert, og en ny sprøyte bør brukes.



Figur 1:
Klargjøring for administrasjon av 0,25 ml dose

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/501/001/NO
EU/1/08/501/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markesføringstillatelse: 31. mars 2009
Dato for siste fornyelse: 28. februar 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

Offisiell batch release

Offsiell batch release: I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/82/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsending av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette medisinske produktet finnes i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og alle påfølgende oppdateringer som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytre eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

IXIARO injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot japansk encefalitt (inaktivert, adsorbent)
Presentasjon for voksne, ungdom og barn

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) IXIARO inneholder:
6AU (antigen enheter, som tilsvarer en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀) inaktivert japansk encefalittvirus SA₁₄₋₁₄₋₂-stamme (produsert i Vero-celler) adsorbent på aluminiumhydroksid, hydrert (omtrent 0,25 mg Al³⁺).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Fosfatbufret oppløsning som består av natriumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, dinatriumfosfat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon.
0,5 ml enkel dose i en ferdigfylt sprøyte.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Intramuskulær (IM) bruk.
Rist for å lage en jevn suspensjon.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke injiseres intravaskulært.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast i overensstemmelse med lokale krav

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/501/001/NO
EU/1/08/501/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Blisterfolie

Tom, hvit folie uten påtrykt informasjon.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Merking på ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

IXIARO injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot japansk encefalitt
Intramuskulær (IM) bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose, 0,5 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

IXIARO injeksjonsvæske, suspensjon

Vaksine mot japansk encefalitt (inaktivert, adsorbent)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å få vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du og barnet ditt kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg og/eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege dersom du og/eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IXIARO er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite til før du og/eller barnet ditt bruker IXIARO
3. Hvordan IXIARO gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IXIARO
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva IXIARO er, og hva det brukes mot

IXIARO er en vaksine mot japansk encefalittvirus.

Vaksinen får kroppen til å produsere sin egen beskyttelse (antistoffer) mot sykdommen.

IXIARO brukes til å forhindre infeksjon med japansk encefalittvirus (JEV). Viruset finnes hovedsakelig i Asia og overføres til mennesker via mygg som har bitt et infisert dyr (f.eks. en gris). Mange infiserte personer utvikler milde symptomer eller ingen symptomer i det hele tatt. Hos personer som utvikler en alvorlig sykdom, starter JE normalt som en influensalignende sykdom, med feber, frysninger, tretthet, hodepine, kvalme og brekninger. Forvirring og rastløshet oppstår også i den tidlige fasen av sykdommen.

IXIARO skal kun gis til voksne, ungdom, barn og spedbarn i alderen 2 måneder og eldre som reiser til land hvor JE er endemisk, eller som er i faresonen gjennom arbeid

2. Hva du må vite før og/eller barnet ditt bruker IXIARO

Bruk ikke IXIARO

- hvis du og/eller barnet ditt er allergisk(t/e) (overfølsom(t/me)) overfor virkestoffet eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du og/eller barnet ditt har utviklet en allergisk reaksjon etter å ha fått en tidligere dose med IXIARO. Tegn på en allergisk reaksjon kan omfatte et kløende utslett, andpustenhet og hevelser i ansikt og tunge.
- hvis du og/eller barnet ditt er syk(sykt/syke) med høy feber. I dette tilfellet vil legen utsette vaksinasjonen.

Advarsler og forsiktighetsregler

IXIARO må ikke injiseres i et blodkar.

Primærimmunisering skal fullføres minst én uke før potensiell eksponering for JEV.

Informer lege dersom:

- du og/eller barnet ditt har opplevd helseproblemer etter tidligere administrering av en vaksine.
- du og/eller barnet ditt har noen andre kjente allergier.

- du har en blødningssykdom (en sykdom som gjør at du og/eller barnet ditt blør mer enn normalt) eller en reduksjon i antallet blodplater, som øker risikoen for blødning eller blåmerker (trombocytopeni).
- barnet ditt er under 2 måneder, siden IXIARO ikke er testet på spedbarn under 2 måneder.
- immunsystemet ditt/til barnet ikke fungerer skikkelig (immunsvikt) eller du og/eller barnet ditt tar legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. et legemiddel kalt kortison eller kreftmedisin).

Legen vil diskutere mulige risikoer og fordeler med å få IXIARO med deg.

Vær klar over at:

- IXIARO ikke kan forårsake sykdommen den beskytter mot.
- IXIARO forhindrer ikke infeksjoner som forårsakes av andre virus enn japansk encefalittvirus.
- Som for andre vaksiner, er det ikke sikkert at vaksinasjon med IXIARO vil føre til beskyttelse i alle tilfeller.
- Du bør ta egnede forholdsregler for deg og/eller barnet ditt for å redusere myggstikk (passende klær, bruk av myggmidler, myggnetting) selv etter mottak av IXIARO.

Andre legemidler og IXIARO

Studier i mennesker for å vurdere effekten og sikkerheten av legemidler (klinisk studie) har vist at IXIARO kan gis samtidig med hepatitt A-vaksinen og rabiesvaksinen.

Rådfør deg med lege dersom du og/eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet, amming og fertilitet

Det foreligger begrensede mengder data fra bruk av IXIARO hos gravide eller ammende kvinner.

Som et forebyggende tiltak, bør bruk av IXIARO under graviditet eller amming unngås.

Rådfør deg med lege før du tar denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

IXIARO har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker IXIARO

Den anbefalte dosen for voksne, ungdom og barn i alderen 3 år og eldre er totalt 2 injeksjoner på 0,5 ml hver:

- første injeksjon på dag 0
- andre injeksjon 28 dager etter første injeksjon (dag 28).

Voksne i alderen 18-65 kan også vaksineres slik:

- første injeksjon på dag 0
- andre injeksjon 7 dager etter den første injeksjonen (dag 7)

Spedbarn og barn i alderen 2 måneder til <3 år

Den anbefalte dosen for spedbarn og barn i alderen 2 måneder til <3 år er totalt 2 injeksjoner på 0,25 ml hver:

- første injeksjon på dag 0
- andre injeksjon 28 dager etter første injeksjon (dag 28).

For instruksjon om tillaging av en 0,25 ml dose, henvises det til slutten av dette pakningsvedlegget.

Sørg for at du og/eller barnet ditt fullfører hele vaksinasjonskuren på 2 injeksjoner. Den andre injeksjonen skal gis minst 1 uke før du og/eller barnet ditt risikerer eksponering for JE-virus. Hvis ikke vil du og/eller barnet ditt kanskje ikke være helt beskyttet mot sykdommen.

En boosterdose til voksne, barn og spedbarn fra 1 år og eldre kan gis i løpet av det andre året (dvs. 12–24 måneder) etter første dose av den anbefalte primærimmuniseringen. For voksne kan en andre booster gis 10 år etter den første booster. For eldre personer (≥ 65 år) kan førsteboosterdose gis tidligere. Legen din vil avgjøre om og når booster er påkrevd.

Hvordan vaksinen gis

IXIARO injiseres i muskelen i overarmen din/til barnet (deltoidmuskelen) av lege eller sykepleier. Det må ikke injiseres i et blodkar. Hvis du og/eller barnet ditt lider av en blødningssykdom, kan legen bestemme seg for å gi vaksinen under huden (subkutant).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Dersom du har glemt å få IXIARO

Hvis du og/eller barnet ditt går glipp av en planlagt injeksjon, må du kontakte legen og arrangere et nytt besøk for å få den andre injeksjonen. Uten den andre injeksjonen vil du og/eller barnet ditt ikke være fullt beskyttet mot sykdommen. Tilgjengelige data viser at den andre injeksjonen kan gis opp til 11 måneder etter den første.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste av bivirkningene oppført nedenfor er observert under kliniske studier. De inntreffer normalt innen de første 3 dagene etter vaksinasjonen, er normalt milde og forvinner i løpet av et par dager.

Svært vanlige (rammer mer enn 1 bruker av 10):

hodepine, muskelsmerter, smerte/ømheter på injeksjonsstedet, utmattelse

Vanlige (rammer 1 til 10 brukere av 100):

kvalme, influensalignende sykdom, feber, andre reaksjoner på injeksjonsstedet (for eksempel rødhet, hardhet, hevelse, kløe)

Mindre vanlige (rammer 1 til 10 brukere av 1000):

brekninger, hudutslett, endringer i lymfekjertlene, migrene (pulserende hodepine, ofte ledsaget av kvalme og lysfølsomhet), svimmelhet, vertigo (følelse av at ting går rundt), diaré, magesmerter, overdreven svette, kløe, frysninger, rennende eller tett nese, betennelse i nese og hals, generell følelse av ubehag, stivhet i muskler og skjelett, leddsmerter, svakhet, unormale levertestresultater fra laboratorium (økt antall leverenzymmer)

Sjeldne (rammer 1 til 10 brukere av 10 000):

palpitasjoner, hurtige hjerteslag, pustevansker, unormal følelse i huden (for eksempel prikkende eller bortdovning), elveblest, rødhet i huden, smerter i arm eller ben, blodplatemangel, nervebetennelse, hevelse i lemmene og anklene, smaksforstyrrelse, øyelokkødem, besvimelse

Ytterligere bivirkninger hos barn i alderen 2 måneder til <3 år

Hos barn i alderen 2 måneder til <3 år, har følgende bivirkninger blitt observert oftere i forhold til barn i alderen 3 år til <12 år, ungdom og voksne:

Svært vanlige: feber (28,9 %), diaré (11,8 %), influensalignende sykdom (11,2 %), irritabilitet (11,0 %)

Vanlige: tap av matlyst, oppkast, hudutslett

Mindre vanlige: hoste

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Annex V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IXIARO

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses. Hvis vaksinen har vært frosset, skal den ikke brukes.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IXIARO

1 dose (0,5 ml) IXIARO inneholder:

Japansk encefalittvirus SA₁₄₋₁₄₋₂-stamme (inaktivert)^{1,2} 6 AU³,
som tilsvarer en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ produsert i Vero-celler

² adsorbent på aluminiumhydroksid, hydrert (omtrent 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigen enheter

Aluminiumhydroksid inngår i denne vaksinen som et adjuvans.

Andre innholdsstoffer er: Natriumklorid,
kaliumdihydrogenfosfat,
dinatriumfosfat,
vann til injeksjonsvæsker

Hvordan IXIARO ser ut og innholdet i pakningen

IXIARO er en injeksjonsvæske, suspensjon (0,5 ml i en glassprøyte med eller uten en separat kanyle, pakning på 1).

IXIARO er en hvit og litt melkeaktig steril suspensjon som blir homogen når den ristes.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Wien
Østerrike
E-post: infoixiaro@valneva.com

Tilvirker:
Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG, Skottland
Storbritannia

For informasjon om denne medisinen, ta kontakt med innehaver av markedsføringstillatelsen på følgende e-postadresse:

infoixiaro@valneva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk og skal ikke brukes til mer enn én person. Den ferdigfylte sprøyten er klar til bruk. Hvis det ikke følger med en kanyle, må en steril kanyle brukes.

Må ikke brukes hvis blisterfolien ikke er intakt eller pakken er skadet.

Ved oppbevaring kan det observeres et fint hvitt bunnfall med en gjennomsiktig fargeløs supernatant. Før administrering, rist sprøyten godt for å oppnå en hvit, ugjennomsiktig, homogen suspensjon. Må ikke administreres dersom det er partikler igjen etter ristingen eller hvis det observeres misfarging eller hvis sprøyten ser ut til å være fysisk skadet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Informasjon om administrasjon av en 0,5 ml dose IXIARO for personer på 3 år og over.

For administrasjon av hele dosen på 0,5 ml, følge trinnene nedenfor:

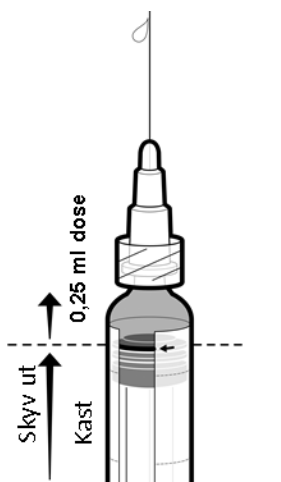
1. Rist sprøyten godt for å oppnå en homogen suspensjon.
2. Ta av sprøytehetten ved å vri forsiktig på den. Forsøk ikke å brette eller rive av hetten, da dette kan føre til at sprøyten blir skadet.
3. Sett en kanyle på den ferdigfylte sprøyten.

Information om klargjøring av en dose IXIARO på 0,25 ml til barn under 3 år

Ved administrasjon av en dose på 0,25 ml hos barn på 2 måneder til < 3 år, følge trinnene nedenfor:

1. Rist sprøyten godt for å oppnå en homogen suspensjon.
2. Ta av sprøytehetten ved å vri forsiktig på den. Forsøk ikke å brette eller rive av hetten, da dette kan føre til at sprøyten blir skadet.
3. Sett en kanyle på den ferdigfylte sprøyten.
4. Hold sprøyten i oppreist stilling.
5. Skyv stempelproppen opp til kanten av den røde streken på sprøyten, angitt med en rød pil (se figur 1) *, for å bli kvitt overskytende volum
6. Sett på en ny steril kanyle før gjenværende volum injiseres.

*Hvis du skjøv stempelproppen forbi den røde linjen, er en 0,25 ml dose ikke garantert, og en ny sprøyte bør brukes.



Figur 1:
Klargjøring for
administrasjon av
0,25 ml dose

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og årsaker for variasjoner i betingelsene for markedsføringsautorisasjonen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Tatt i betraktning PRAC vurderingsrapport om PSUR(-er) for japansk encefalitt-virus (uvirksomt), er CHMPs vitenskapelige konklusjoner som følger:

Etter gjennomgang av tilgjengelig periodisk og kumulativ informasjon om synkope, inkludert krampaktig synkope, merket PRAC at de fleste rapportene om vaksinasjonsinduserte anfall, spesielt hvor synkope var eksplisitt rapportert, eller hvor begynnelse var tidsmessig nærme vaksinasjon, virket å høre til kategorien 'krampaktig synkope', med kausaliteten for det meste relatert til vasovagale mekanismer, som antydte at de kan ha vært administreringsrelaterte. Derfor anbefaler PRAC en oppdatering av preparatomtalens del 4.8 for å legge til begrepet 'synkope', med hyppighet sjelden. Pakningsvedlegget blir tilsvarende oppdatert.

CHMP er enige med de vitenskapelige konklusjonene til PRAC.

Årsaker for variasjoner i betingelsene for markedsføringsautorisasjonen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for japansk encefalittvirus (uvirksomt), er det CHMPs mening at fordel-/risikobalansen for medikamentet/medikamentene inneholdende japansk encefalittvirus (uvirksomt) er uendret, gitt de foreslåtte endringene av produktinformasjonen. CHMP anbefaler at betingelsene for markedsføringsautorisasjonen(e) skal være varierte.