

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IXIARO инжекционна суспензия

Адсорбирана ваксина срещу японски енцефалит (инактивирана)

Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) IXIARO съдържа:

Щам SA₁₄₋₁₄₋₂ на вируса на японски енцефалит (инактивиран),^{1,2} 6 AU³

което съответства на активност ≤ 460 ng ED₅₀

¹ произведен във Vero клетки

² адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран (приблизително 0,25 милиграма Al³⁺)

³ антигенни единици

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на 0,5 ml единична доза, т.е. практически не съдържа калий, и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml единична доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Възможно е този продукт да съдържа следи от остатъчен натриев метабисулфит, който е под границата на откриваемост.

Фосфатно буфериран физиологичен разтвор 0,0067 M (в PO₄) е със следния състав на солите:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

Бистра течност с бял преципитат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IXIARO е показан за активна имунизация срещу японски енцефалит при възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 2 месеца и повече.

Приложение на IXIARO трябва да се има предвид при лица с риск от експозиция по време на пътувания или в процеса на тяхната работа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (18 до $\leq$ 65 години)

Първичната серия от ваксинации се състои от две отделни дози по 0,5 ml всяка, в съответствие със следната конвенционална схема:

Първа доза на ден 0.

Втора доза: 28 дни след първата доза.

Бърза схема

Лицата на възраст от 18 до ≤ 65 години могат да бъдат ваксинирани по бърза схема както следва:

Първа доза на Ден 0.

Втора доза: 7 дни след първата доза.

И при двете схеми първичната имунизация трябва да се извърши най-малко една седмица преди потенциалната експозиция на вируса на японски енцефалит (JEV) (вж. точка 4.4).

Препоръчва се ваксинираните с първата доза IXIARO да завършат първичният 2-дозов курс на ваксинация с IXIARO.

Ако не бъде завършена първичната имунизация от две инжекции, може да не се достигне пълна защита срещу заболяването. Има данни, че когато втората инжекция се приложи до 11 месеца след първата доза се постига висока степен на сероконверсия (вж. точка 5.1).

Бустер доза

Бустер доза (трета доза) трябва да се направи в рамките на втората година (т.е. 12-24 месец) след първичната имунизация, преди потенциална повторна експозиция на JEV.

Лицата, изложени на постоянен риск от заразяване с вируса на японски енцефалит (персоналът на лабораториите или лица, живеещи в ендемични райони), трябва да получат бустер доза на 12-ия месец след първичната имунизация (вж. точка 5.1). Данните за дългосрочна серопротекция след първата бустер доза, приложена 12 - 24 месеца след първичната имунизация, предполагат, че втора бустер доза трябва да се приложи 10 години след първата, преди потенциално излагане на JEV.

Старческа възраст (> 65 години)

Първичната серия от ваксинации се състои от две отделни дози по 0,5 ml всяка според следната конвенционална схема:

Първа доза на ден 0.

Втора доза: 28 дни след първата доза.

Първичната имунизация трябва да бъде завършена поне една седмица преди потенциалното излагане на вируса на японски енцефалит (JEV) (вж. точка 4.4)

Препоръчва се ваксинираните лица, които са получили първата доза IXIARO да завършат курса на първична ваксинация с IXIARO от 2 ваксинации.

Ако не бъде завършена първичната имунизация, която се състои от две инжекции, може да не бъде постигната пълна защита срещу заболяването. Има данни, че приложението на втора инжекция до 11 месеца след първата доза води до високи нива на сероконверсия (вж. точка 5.1).

Бустер доза

Както при много ваксини, имунният отговор към IXIARO при лица в старческа възраст е по-нисък отколкото при по-млади възрастни. Продължителността на защитата не е известна при пациенти в старческа възраст, респективно трябва да се обмисля приложение на бустер доза (трета доза) преди всякакво допълнително излагане на JEV. Дългосрочната серопротекция след приложение на бустер доза не е известна.

Педиатрична популация

Деца и юноши на възраст от 3 години до < 18 години

Първичната серия от ваксинации се състои от две отделни дози по 0,5 ml, в съответствие със следната схема:

Първа доза на ден 0.

Втора доза: 28 дни след първата доза.

Деца на възраст от 2 месеца до < 3 години

Първичната серия от ваксинации се състои от две отделни дози по 0,25 ml, в съответствие със следната схема:

Първа доза на ден 0.

Втора доза: 28 дни след първата доза.

Вижте точка 6.6 за инструкции относно приготвянето на дозата по 0,25 ml за деца на възраст от 2 месеца до <3 години.

Препоръчва се ваксинираните с първата доза IXIARO да завършат първичният 2-дозов курс на ваксинация с IXIARO.

Бустер доза (деца и юноши)

Бустер доза (трета доза) трябва да се прилага в рамките на втората година (т.е. 12 - 24 месеца) след първичната имунизация, преди потенциална повторна експозиция на JEV.

Деца и юноши, намиращи се в непрекъснат риск от развитие на японски енцефалит (пребиваващи в ендемични райони) трябва да получават бустер доза на месец 12 след първичната имунизация (вж. точка 5.1).

Деца и юноши на възраст от 3 години до <18 години трябва да получават една 0,5 ml бустер доза.

Деца от 14 месеца до <3-годишна възраст трябва да получават единична 0,25 ml бустер доза.

Вижте точка 6.6 за инструкции за приготвяне на 0,25 ml доза за деца на възраст от 2 месеца до <3 години.

Липсват данни за дългосрочна серопротекция при деца две години след първата бустер доза, приложена 1 година след първичната имунизация.

Деца на възраст под 2 месеца

Безопасността и ефикасността на IXIARO при деца, по-малки от 2 месеца, не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага като интрамускулна инжекция в делтоидния мускул. При кърмачета като място за инжектиране може да се използва предната странична част на бедрото. IXIARO не трябва да се инжектира вътресъдово.

При едновременно приложение на IXIARO с други ваксини, които се инжектират, те трябва да се прилагат с отделни спринцовки на срещуположни места за инжектиране.

По изключение, IXIARO може да се прилага подкожно при пациенти с тромбоцитопения или нарушения на кръвосъсирването, тъй като вследствие на интрамускулно приложение може да настъпи кървене. Подкожното приложение може да доведе до субоптимален отговор към ваксината (вж. точка 4.4). Въпреки това, трябва да се отбележи, че няма клинични данни за ефикасност в подкрепа на подкожния път на въвеждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към остатъчните вещества протамин сулфат, формалдехид, говежди серумен албумин, ДНК на клетката-гостоприемник, натриев метабисулфит (вж. точка 2), протеин на клетката-гостоприемник).

При индивиди, проявяващи реакции на свръхчувствителност след приложение на първата доза от ваксината, не трябва да се прилага втора доза.

Прилагането трябва да бъде отложено при участници с остри тежки фебрилни заболявания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, трябва ясно да се записват името и партидният номер на приложения продукт.

Както при всички инжекционни ваксини, трябва винаги да бъде на разположение подходяща лекарствена терапия и наблюдение за лечение на редки случаи на анафилактична реакция, в резултат на прилагането на ваксината.

При никакви обстоятелства IXIARO не трябва да се прилага вътресъдово.

Както при всяка друга ваксина, ваксинацията с IXIARO може да не доведе до защита във всички случаи.

IXIARO не предпазва от енцефалит, причинен от други микроорганизми.

Подобно на други интрамускулни инжекции, тази ваксина не трябва да се прилага интрамускулно при лица с тромбоцитопения, хемофилия и други нарушения на кръвосъсирването (вж. точка 4.2).

При възрастни десет дни след първата i.m. ваксинация се наблюдава 29,4 % степен на сероконверсия, а една седмица след втората i.m. ваксинация 97,3 % при конвенционалната схема. След имунизация по бързата схема е наблюдавана степен на сероконверсия от 99 % 7 дни след втората i.m. ваксинация. Следователно, първичната имунизация трябва да бъде завършена най-малко една седмица, преди потенциалната експозиция на японски енцефалитен вирус (JEV).

Защитата срещу японски енцефалит не е гарантирана, докато не е приложена втората доза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на IXIARO и други ваксини:

Едновременното приложение на IXIARO с инактивирана ваксина срещу хепатит А и с инактивирана противоясна ваксина в две различни схеми е оценено в клинични проучвания. Не е установено взаимодействие между имунните отговори спрямо ваксините срещу японски енцефалитен вирус (JEV) или срещу хепатит А вируса или вируса на беса (вж точка 5.1)

Профилите на безопасност на IXIARO и другите проучвани ваксини не са компрометирани при едновременно приложение.

При пациенти, получаващи имunosупресивна терапия или пациенти с имунен дефицит, може да не бъде получен адекватен имунен отговор.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при деца и юноши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употребата на IXIARO при бременни са ограничени.

Проучванията върху животни показват находки с неясна клинична значимост (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка използването на IXIARO по време на бременност трябва да се избягва.

Кърмене

Не е известно дали IXIARO се екскретира в кърмата.

Няма установени ефекти при кърмените новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на IXIARO при кърмачките е пренебрежима. Независимо от това, при отсъствието на данни и като предпазна мярка употребата на IXIARO в периода на кърмене трябва да се избягва.

Фертилитет

Проучване при плъхове не показва свързани с ваксината ефекти върху възпроизвеждането, теглото на плода, оцеляването и развитието на потомството.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

IXIARO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на IXIARO е оценена в контролирани и неконтролирани клинични проучвания с 5 021 здрави възрастни (от неендемични държави) и при 1 559 деца и юноши (предимно от ендемични държави).

Приблизително 40% от лекуваните участници получат системни нежелани реакции и при приблизително 54% се наблюдават реакции на мястото на инжектиране. Обикновено те се проявяват през първите три дни след ваксинацията, като обикновено са леки и отшумяват в рамките на няколко дни. Не се отбелязва увеличаване на броя на нежеланите лекарствени реакции между първата и втората доза или след бустер доза при възрастни.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при възрастни включват главоболие (20% от индивидите), мигалгия (13%), болка на мястото на инжектиране (33%) и умора (12,9%).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при деца и юноши включват пирексия, диария, грипозно заболяване, раздразнителност, болка на мястото на инжектиране, болезненост и зачервяване на мястото на инжектиране (вж. таблица 1).

Нежеланите реакции се изброяват съгласно следните категории по честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Популация на възрастни и хора в старческа възраст (> 65 години)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: лимфаденопатия

Редки: тромбоцитопения

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие

Нечести: мигрена, замаяване

Редки: парестезия, неврит, дисгеузия, синкоп*

Очни нарушения

Редки: оток на клепачите

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: световъртеж

Сърдечни нарушения:

Редки: сърцебиене, тахикардия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене

Нечести: повръщане, диария, коремни болки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, хиперхидроза

Редки: уртикария, еритем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: миалгия

Нечести: мускулно-скелетна скованост, артралгия

Редки: болки в крайниците

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: болки, чувствителност на мястото на инжектиране, умора

Чести: грипоподобно заболяване, пирексия, други реакции на мястото на инжектиране, например зачервяване, втвърдяване, подуване, сърбеж

Нечести: студени тръпки, неразположение, астения

Редки: периферен оток

Изследвания

Нечести: повишени чернодробни ензими

*съобщава се също от постмаркетинговия опит

Педиатрична популация (2-месечна до <18-годишна възраст)

Таблица 1: Честота на нежеланите реакции, наблюдавани при деца, на които е приложена доза по0,25 ml (2-месечна до <3-годишна възраст), и при деца и юноши, на които е приложена доза по0,5 ml (3-годишна до <18-годишна възраст)

Системо-органни класове Предпочитан термин	Честота на нежеланите реакции (%) по доза/възраст	
	0,25 ml N=783 2 месеца до <3 години	0,5 ml N=628 3 до <18 години
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Лимфаденопатия	0,1	0,0
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	8,2	1,9
Нарушения на нервната система		
Главоболие	2,9	6,1
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Кашлица	0,5	0,3
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	11,9	1,4
Повръщане	7,43	1,9
Гадене	3,9	1,9
Коремна болка	0,1	0,0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив	6,3	1,4
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		
Миалгия	3,0	7,1

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Пирексия	28,5	10,4
Грипоподобно заболяване	10,9	2,9
Раздразнителност	10,9	1,9
Умора	3,5	3,5
Зачервяване на мястото на инжектиране	10,0	4,1
Болка на мястото на инжектиране	6,1	14,1
Чувствителност на мястото на инжектиране	4,2	14,7
Оток на мястото на инжектиране	3,6	2,2
Втвърдяване на мястото на инжектиране	1,2	1,9
Сърбеж на мястото на инжектиране	0,6	1,6
Изследвания		
Увеличаване на чернодробните ензими	0,5	0,2

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Не са съобщени симптоми, свързани с предозиране.

Педиатрична популация:

Няма съобщения за предозиране в педиатричната популация. Непреднамереното приложение на доза по 0,5 ml от IXIARO при деца на възраст от 1 до <3 години не буди притеснения относно безопасността (точка 5.1.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксини срещу вируси, ваксини срещу енцефалит. АТС код: J07BA02

Механизъм на действие

Механизмът на действие на ваксините срещу японския енцефалит (JE) не е добре изяснен. Проучванията при животни показват, че ваксината активира имунната система да произвежда антитела срещу вируса на японски енцефалит, които са най-често защитни. Проучвания с предизвикани условия са проведени при мишки, лекувани с човешки IXIARO антисеруми. Тези проучвания показват, че почти всички мишки, които са с титри от неутрализационния тест за намаляване на плаката (PRNT) най-малко 1:10, са защитени от предизвикания смъртоносен вирус на японски енцефалит.

Клинична ефикасност и безопасност

Не са провеждани проспективни изпитвания за ефикасност. Имуногенността на IXIARO е проучена при около 3 119 здрави възрастни индивиди, включени в седем рандомизирани, контролирани и пет

неконтролирани фаза 3 изпитвания, както и при приблизително 550 здрави деца, включени в две рандомизирани, контролирани и две неконтролирани фаза 3 клинични проучвания.

Пилотно проучване за имуногенност (възрастни)

Имуногенността на ваксината е оценена в рандомизирано, активно контролирано, слъпо за наблюдателя, многоцентрово клинично изпитване фаза 3, включващо 867 здрави мъже и жени, на които е приложена IXIARO или лицензирана в САЩ JEV ваксина JE VAX (по схема на 0, 7-ми и 28-ми ден чрез подкожна инжекция). Съставната първична крайна точка е степента на сероконверсия (титри на анти-JEV антителата $\geq 1:10$) и средни геометрични титри (GMT) на ден 56, оценени чрез неутрализационния тест за намаляване на плаката (PRNT) за цялата проучвана популация. До ден 56, съотношението на индивидите със сероконверсия е сходно при двете групи на лечение (96,4% срещу 93,8% съответно за IXIARO и JE-VAX). На ден 56, GMT нараства съответно до 243,6 за IXIARO и до 102,0 за JE VAX. Иммунните отговори, предизвикани от IXIARO са не по-малко ефикасни от тези, индуцирани от JE VAX, (Таблица 2).

Таблица 2: Степен на сероконверсия и средни геометрични титри на IXIARO и JE VAX при популация според протокола. Титрите на неутрализиращите антитела срещу JEV са измерени спрямо JEV щам SA₁₄-14-2.

Степен на сероконверсия		
Времева точка	IXIARO N=365 % (n)	JE VAX N=370 % (n)
Посещение 0 (скрининг)	0	0
Посещение 3 (Ден 28)	54 (197)	86,8 (321)
Посещение 4 (Ден 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Среден геометричен титър (чрез неутрализационен тест за намаляване на плаката (PRNT))		
Времева точка	IXIARO N=365 % (n)	JE VAX N=370 GMT (n)
Посещение 0 (скрининг)	5,0 (365)	5,0 (370)
Посещение 3 (Ден 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Посещение 4 (Ден 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Ефектът на възрастта върху имунния отговор към IXIARO и JE VAX е оценен като вторична крайна точка в това активно контролирано проучване, сравняващо участници на възраст ≥ 50 годишна възраст (N = 262, средна възраст 59,8) с тези на възраст под 50 години (N = 605, средна възраст 33,9). Няма значима разлика между степента на сероконверсия на IXIARO и JE VAX при участници на възраст <50 години, в сравнение с тези на възраст ≥ 50 години на ден 28 или ден 56 след ваксинацията. Средните геометрични титри са били значимо по-високи на ден 28 при индивидите на възраст <50 години, отколкото при тези на възраст ≥ 50 години при JEVAX групата (80,9 срещу 45,9, $p = 0,0236$), но не е имало значима разлика на ден 56 при тази група на лечение. Няма значими ефекти на възрастта върху средния геометричен титър в групата, получила IXIARO. Няма значима разлика между степените на сероконверсия при участници на възраст <50 години, в сравнение с тези на възраст ≥ 50 години на ден 28 или ден 56 и при двете групи на лечение.

Персистиране на антителата (възрастни)

Персистирането на антителата е оценено при неконтролирано фаза 3 клинично изпитване за проследяване, включващо индивиди, завършили две от основните проучвания и получили най-малко една доза IXIARO. Дългосрочната имуногенност на IXIARO е оценена при подгрупа от 181

участници до 24-ия месец (*Intend-to-treat* популация (ИТТ)) и при 152 участници до 36-ия месец след първата ваксинация с IXIARO.

Процент на индивидите с $PRNT_{50} \geq 1:10$ и GMT на месеци 2, 6 и 12, 24 и 36 са обобщени в таблица 2 за ИТТ популацията.

Таблица 3: Процент на индивидите с $PRNT_{50} \geq 1:10$ и средни геометрични титри (GMT) на месец 2, 6, 12, 24 и 36 след ваксинация с IXIARO (ИТТ популация)

Времева точка	Процент на индивидите с $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
	% (n/N)	95% Доверителен интервал	GMT (N)	95% Доверителен интервал
Месец 2	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
Месец 6	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
Месец 12	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
Месец 24	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
Месец 36	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Наблюдаваният спад в GMT е според очакванията и е съпоставим напълно с данните от други инактивирани JE ваксини.

В друго отворено, фаза 3 проучване за проследяване, е било оценено персистирането на антитела до 24 месеца след първичната ваксинация. Общо 116 индивиди, които са получили първичната препоръчителна схема на IXIARO са включени в това последващо проучване. Процентът на индивидите с $PRNT_{50} \geq 1:10$ е 82,8% (95% CI: 74,9, 88,6, N = 116) на 6-ия месец и 58,3% на 12-ия месец (95% CI: 49,1, 66,9, N = 115). На 24-ия месец, 48,3% (95% CI: 39,4, 57,3, N = 116) от индивидите, които са завършили препоръчаната първична имунизация все още имат $PRNT_{50}$ титри $\geq 1:10$. GMT при тези участници е 16,2 (95% CI: 13,8, 19,0) на 24-ия месец.

Бустер имунизация (възрастни)

В едно неконтролирано, отворено фаза 3 проучване е приложена една доза от 6 mcg (0,5 ml) IXIARO на 15-ия месец след първична имунизация. Всички 198 лекувани пациенти са били включени в популации ИТТ и Безопасност.

Процент на участници с $PRNT_{50} \geq 1:10$ и GMT с течение на времето са обобщени в таблица 4:

Таблица 4: Процент на участници с $PRNT_{50} \geq 1:10$ и GMT преди и на месец 1, 6 и 12 след еднократна бустер доза от 6 mcg (0,5 ml), приложена на участници на 15-ия месец след препоръчаната първична имунизация с IXIARO (ИТТ популация)

	Процент на индивидите с $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
		95% CI		95% CI
Преди бустер доза, Ден 0 (n=198)	69,2%	[62,4%; 75,2%]	22,5	[19,0; 26,7]
Ден 28 (n=198)	100,0%	[98,1%; 100,0%]	900,1	[742,4; 1091,3]
Месец 6 (n=197)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	487,4	[390,7; 608,1]
Месец 12 (n=194)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	361,4	[294,5; 443,5]

Персистиране на антитела след бустер имунизация (възрастни)

В едно неконтролирано, открито продължение на проучването на бустер ваксинация, описано по-горе, 67 пациенти са проследени за определяне на титрите на неутрализиращите антитела срещу JEV приблизително 6 години след приложение на бустер доза. Защитни нива на антитела ($PRNT_{50} \geq 1:10$) все още са имали 96% от пациентите (64/67), с GMT 148 (95% CI: 107;207). За да се даде представа за средната продължителност на защита е приложено математическо моделиране. Въз основа на този модел е изчислено, че средната продължителност на защитата ще бъде 14 години и 75% от ваксините ще запазят защитни нива на антителата ($PRNT_{50} \geq 1:10$) в продължение на 10 години. Следователно

втората бустер доза трябва да се приложи 10 години след първата, приложена 1 година след първичната имунизация, преди потенциална експозиция на JEV.

Схема за бърза имунизация (възрастни)

Имуногенността на IXIARO, приложена при бърза схема на ваксиниране, е оценена в рандомизирано, заслепено за наблюдаващия, проучване фаза 3. Общо 217 участници на възраст между 18 и ≤ 65 години приемат IXIARO заедно с инактивирана противобясна ваксина (Rabipur) в схема за бърза имунизация на Ден 0 и Ден 7, а 56 пациенти приемат IXIARO самостоятелно в конвенционална схема за имунизация на Ден 0 и Ден 28. Делът на пациентите, които се сероконвертират до 7 и 28 дни след последната имунизация е сходен и за двете схеми. Нивата на сероконверсия и титрите на антителата също остават сравнително високи до 12 месеца след първата имунизация и при двете схеми (Таблица 5).

Бързата схема е изследвана за съвместното приложение на IXIARO и Rabipur, но тя също може да бъде използвана и при самостоятелно приложение на IXIARO, тъй като не е наблюдавано взаимно повлияване по отношение на имунния отговор между двете ваксини (вж. точка 4.5).

Таблица 5: Степени на сероконверсия и GMT за неутрализиращи антитела срещу вируса на японския енцефалит на дни 0, 14, 21, 35, 56 и 365 след имунизация с IXIARO и инактивирана противобясна ваксина при бърза схема и самостоятелно приложена IXIARO в конвенционална схема (Популация по протокол)

	Ниво на сероконверсия (Ниво на пациенти с PRNT ₅₀ $\geq$ 1:10)		GMT (неутрализационен тест за намаляване на плаката)	
	Бърза схема % (n/N)	Конвенционална схема % (n/N)	Бърза схема (N)	Конвенционална схема (N)
Ваксинационна схема	IXIARO Ден 0,7 Rabipur Ден 0,3,7	IXIARO Ден 0,28 -	IXIARO Ден 0,7 Rabipur Ден 0,3,7	IXIARO Ден 0, 28 -
Ден 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Ден 14	99 (206/209)	НП	715 (209)	НП
Ден 21	100 (207/208)	НП	1 255 (208)	НП
Ден 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Ден 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Ден 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

НП= не е приложимо

Непълна първична имунизация (възрастни)

Имуногенността на бустер дозите, е също така оценена в проучване, изследващо трайността на имунитета след различни първични схеми на имунизация (2x6 mcg: N = 116, 1x12 mcg: N = 116 или 1x6 mcg: N = 117). Еднократна бустер доза от 6 mcg (0,5 ml) е приложена на на месец 11 или на месец 23 след първата доза на индивидите, за които е установено, че са серонегативни (PRNT₅₀ титри < 1:10) на 6-ия месец и/или 12-ия месец след първичната имунизация. Резултатите показват, че втората инжекция на първичната серия на имунизация може да бъде приложена до 11 месеца след първата доза. Иmunният отговор към следващи дози в различни времеви точки след пълна или непълна първична имунизация са показани в таблица 6.

Таблица 6: SCR и GMT четири седмици след еднократна бустер доза от 6 mcg, приложена на индивидите с PRNT₅₀ < 1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 означава, че индивидът вече не е защитен) на 11-ия месец

или 23-ия месец след препоръчаната първична имунизация (2x6 mcg) или непълна (1x6 mcg) първична имунизация с IXIARO (ITT популация)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% CI]
Бустер доза след препоръчителна първична имунизация (2x6 mcg)				
Бустер доза на месец 11	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Бустер доза на месец 23	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Втора доза след непълна първична имунизация (1x6 mcg)				
Втора доза на месец 11	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Втора доза на месец 23	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Едновременно приложение (възрастни)

Едновременно приложение на IXIARO с инактивирана ваксина срещу хепатит А (ХАВ) (HAVRIX 1440)

Едновременното приложение на IXIARO с инактивирана ваксина срещу вируса на хепатит А (HAV) (HAVRIX 1440) е изследвано в едно клинично изпитване. Не е установено взаимодействие между имунните отговори съответно към JE вируса и HAV. Едновременното приложение на IXIARO и инактивирана ваксина срещу хепатит А, показва не по-малка ефективност от прилагането на ваксините поотделно по отношение на GMT на анти- JE вирус неутрализиращите антитела и HAV антителата, както и по отношение на степените на сероконверсия (таблица 7).

Таблица 7: Степен на сероконверсия и средни геометрични титри на анти-JEV неутрализиращите антитела на ден 56 и степен на сероконверсия и GMT на HAV антителата на ден 28 при популация според протокола.

Степен на сероконверсия и средни геометрични титри на анти-JEV неутрализиращи антитела на ден 56			
	% със SCR	GMT	95 % CI
Група С: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Група А: IXIARO + Плацебо	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Степен на сероконверсия и средни геометрични титри на HAV антителата на ден 28			
	% със SCR	GMT	95 % CI
Група С: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Група В: HAVRIX + Плацебо	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Едновременно приложение на IXIARO с инактивирана противоясна ваксина (Rabipur):

В проучване фаза 3, заслепено за наблюдаващия, се проучва едновременното приложение на IXIARO и Rabipur при възрастни пациенти между 18 и ≤ 65 години спрямо съответните самостоятелни ваксини в конвенционална схема. Не е наблюдавано взаимно повлияване по отношение на средния геометричен титър (GMT) и нивата на сероконверсия за анти-JEV неутрализиращи антитела (Таблица 8). Също така не се наблюдава взаимно повлияване по отношение на имунния отговор към Rabipur.

Таблица 8: Нивата на сероконверсия (нивата на пациентите с PRNT₅₀ ≥ 1:10) и GMT (неутрализационен тест за намаляване на плаката) за анти-JEV неутрализиращи антитела след приложението на IXIARO и Rabipur в конвенционална схема, при популацията по протокол

Степени на сероконверсия и среден геометричен титър на неутрализиращите антитела срещу JEV на ден 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)

Схеми на ваксиниране: IXIARO: Ден 0/28, Rabipur: Ден 0/7/28.

Имуногенност при хора в старческа възраст (> 65 години)

Имуногенността на IXIARO е оценена в открито, неконтролирано изпитване при 200 здрави доброволци в старческа възраст между > 65 и 83 години, включително при участници със стабилни подлежащи заболявания като хиперхолестеролемия, хипертония, сърдечно-съдови заболявания или неинсулинозависим захарен диабет. Неутрализиращите анти-JEV антитела са определени 42 дни след втората доза от първичната серия (ден 70). Хората в старческа възраст имат по-нисък имуногенен отговор към ваксинацията спрямо по-младите възрастни или деца по отношение на нивата на сероконверсия (процент пациент с титър PRNT₅₀ ≥ 1:10) и средногеометрични титри (Таблица 9).

Таблица 9: Степени на сероконверсия и среден геометричен титър на анти-JEV неутрализиращи антитела на ден 70 в intent-to-treat популацията, за цялата проучвана популация, стратифицирана по възраст

Степени на сероконверсия и среден геометричен титър за анти-JEV неутрализиращи антитела на ден 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Обща проучвана популация	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Възрастова група > 65 - < 75 години	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Възрастова група ≥ 75 години	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Педиатрична популация

Във фаза 2 проучване със здрави малки деца от Индия на възраст от ≥1 година до <3 години, 24 деца са ваксинирани с 0,25 ml от IXIARO (одобрената доза за тази възрастова група), а на 24 деца е приложена дозата за възрастни по0,5 ml. Данните са ограничени, но не се наблюдават разлики в профила за безопасност между дозата по0,25 ml и 0.5 ml в тази възрастова група.

Имуногенност и безопасност на IXIARO при деца и юноши от JEV-ендемична държава

Безопасността и имуногенността на IXIARO са оценени в рандомизирано, контролирано, открито клинично проучване във Филипините, където JEV е ендемичен. Профилът на безопасност на IXIARO е сравнен с контролната ваксина Navrix (ваксина за хепатит А, педиатрична 720 EL.U./0,5 ml) и Prevenar (пневмококова 7-валентна конюгирана ваксина [дифтерия CRM197 протеин]).

Оценката на имуногенността е извършена в подгрупа от популацията на проучването и включва определяне на степента на сероконверсия (SCR), дефинирана като титър на неутрализиращите антитела срещу JEV ≥1:10, делът на участниците, постигащи поне четирикратно увеличение на титрите на антителата и среден геометричен титър (GMT) на ден 56 и месец 7, по доза и възрастова група. Имуногенните отговори, предизвикани от IXIARO, са представени в таблица 10.

Таблица 10: Степени на сероконверсия, проценти на участниците с поне 4-кратно увеличение на титрите на неутрализиращите антитела срещу JEV и средните геометрични титри при

изходните измервания, на ден 56 и месец 7, стратифицирани по възрастова група, популация „intent-to-treat”

Доза от ваксината	0,25 ml			0,5 ml	
Възрастова група	2 месеца – <6 месеца	6 месеца – <12 месеца	1 години – < 3 години	3 години - < 12 години	12 години - < 18 години
Степени на сероконверсия % (n/N)					
Преди ваксинация	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Ден 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Месец 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Процент на участниците, постигнали ≥ 4 -кратно увеличение на титрите на антителата срещу JEV % (n/N)					
Ден 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Месец 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Среден геометричен титър (N)					
Преди ваксинация	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Ден 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Месец 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇Отрицателните титри преди ваксинацията са изчислени на 5.

Безопасността и поносимостта са оценени в цялата популация на проучването. Родителите или участниците са записвали нежеланите реакции в карта-дневник първите седем дни след всяка ваксинация. Родителите или пациентите са попитани за неочаквани нежелани реакции в деня на втората имунизация и при лични посещения, включващи медицински преглед на 28 дни (ден 56) и 6 месеца (месец 7) след втората доза. Профилът на безопасност на IXIARO е сравним с този на Navrix или Prevenar.

Персистиране на антитела и бустер доза при деца и юноши от страна, ендемична за JEV

Персистирането на антитела, неутрализиращи JEV, след първична имунизация и безопасността и имуногенността на бустер доза IXIARO 12 месеца след първичната имунизация са оценени в рандомизирано, контролирано, отворено клинично изпитване, проведено във Филипините, където JEV е ендемичен (300 деца, средна възраст 5,3 години, диапазон 1,2 - 17,3 години). В продължение на три години 150 деца са били проследени без бустер ваксинация, допълнителни 150 деца са получили бустер ваксинация след 1 година (0,25 ml, ако са на възраст <3 години в момента на приложение на бустера, 0,5 ml, ако са на възраст 3 и повече години) и са били проследени в продължение на още две години. Степента на серопротекция (SPR), определена като титър на неутрализиращи антитела $\geq 1:10$, и средните геометрични титри (GMT) са представени в таблица 11. Бустер дозата е довела до значително увеличение на GMT и нивото на серопротекция остава 100% две години след прилагането и.

Таблица 11: Серопротекция и средни геометрични титри със и без бустер на IXIARO на месец 12, 13, 24 и 36, популация „intent-to-treat”

	Без бустер N = 150	Бустер доза 12 месеца след първичната имунизация N = 149	
Времева точка след първична имунизация		0.25 ml бустер доза N=81	0,5 ml бустер доза N=67
Степен на серопротекция % (n/N)			
Месец 12	89.9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Месец 13	n.a.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Месец 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Месец 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Среден геометричен титър			
Месец 12	46	67	40
Месец 13	n.a.	2911	1366
Месец 24	50	572	302
Месец 36	59	427	280

n.a.= не е налично

Имуногенност и безопасност при деца и юноши от неендемични държави

Безопасността и имуногенността на IXIARO са оценени в неконтролирано, открито клинично изпитване, провеждано в Съединените щати, Европа и Австралия със здрави участници от мъжки и женски пол с планирано пътуване до JEV-ендемични райони. Децата и юношите на възраст от ≥ 3 до < 18 години са получили две дози от ваксината по 0,50 ml и деца на възраст от ≥ 2 месеца до < 3 са получили две дози от ваксината по 0,25 ml на ден 0 и ден 28 чрез интрамускулна инжекция. Данните за имуногенност са оценени при 64 участника. SCR и GMT са представени в таблица 12.

Таблица 12: Степени на сероконверсия и среден геометричен титър на неутрализиращите антитела срещу JEV по доза и възрастова група, популация „intent-to-treat”

	Доза на IXIARO	Времева точка	SCR n / N	GMT	95% CI
Възрастова група ≥ 2 месеца до < 3 години	0,25 ml	Ден 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Месец 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Възрастова група ≥ 3 до < 18 години	0,5 ml	Ден 56	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Месец 7	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Персистиране на антитела при деца и юноши от неендемични страни

Персистирането на антитела е оценено в продължение на три години след първичната ваксинация с IXIARO в неконтролирано, отворено проследяващо клинично изпитване, проведено в САЩ, Европа и

Австралия. Дългосрочните данни за имуногенност са оценени при 23 деца, средна възраст 14,3 години, в диапазона 3 – 18 години). SPR и GMT са представени в таблица 13.

Table 13: Степени на серопротекция и среден геометричен титър на неутрализиращите антитела срещу JEV по доза ваксина и възрастова група, популация „intent-to-treat”

	Степен на серопротекция (Процент на пациентите с PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Среден геометричен Титър (неутрализиращият тест за намаляване на плаката) GMT [95%CI]	
	След 0,25 mL доза Първична имунизация	След 0.5 mL доза Първична имунизация	След 0.25 mL доза Първична имунизация	След 0.5 mL доза Първична имунизация
Месец 12	0% (0/0)	89.5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Месец 24	100% (1/1)	90.9% (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
Месец 36	100% (1/1)	88.9% (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. 95% доверителен интервал не може да бъде установен (данни за един участник)

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за токсичност са ограничени.

При проучване за репродуктивна и пре-/постнатална токсичност не са установени ефекти, свързани с ваксината, върху репродукцията, теглото на фетуса, преживяемостта и развитието на поколенията. Въпреки това, в групата, получила 2 дози, е наблюдавана непълна осификация на части от скелета, но не и в групата, получила 3 дози. Към момента е трудно да се обясни дали това явление е свързано с лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Фосфатно буфериран физиологичен разтвор, състоящ се от:

Натриев хлорид
Калиев дихидрогенфосфат
Динатриев хидрогенфосфат
Вода за инжекции

За адювант, вижте точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

0,5ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с бутало (хлоробутилов еластомер). Опаковка от 1 спринцовка, със или без отделна игла.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба и не трябва да се използва за повече от един пациент. Предварително напълнената спринцовка е готова за използване. Ако не е предоставена игла, използвайте стерилна игла.

Да не се използва, ако целостта на блистерното фолио е нарушена или опаковката е повредена.

При съхранение може да се наблюдава фина бяла утайка с бистър, безцветен супернатант.

Разклатете добре спринцовката преди употреба, за да се получи бяла, непрозрачна, хомогенна суспензия. Не прилагайте, ако след разклащането има останали частици или промяна в цвета или ако спринцовката изглежда физически повредена.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Информация за прилагането на доза по0,5 ml от IXIARO за лица на 3 и повече години

За прилагането на пълната доза по0.5 ml изпълнете стъпките по-долу:

1. Разклатете спринцовката за получаване на хомогенна суспензия.
2. Отстранете капачката на върха на спринцовката с леко завъртане. Не се опитвайте да отчупите или издърпате върха, тъй като това може да повреди спринцовката.
3. Поставете игла на предварително напълнената спринцовка.

Информация за приготвянето на доза по0,25 ml от IXIARO за приложение при деца на възраст под 3 години.

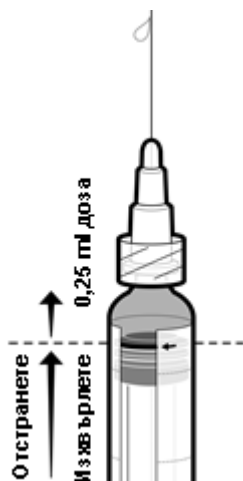
За приложение на доза по0,25 ml при деца на възраст от 2 месеца до < 3 години изпълнете стъпките по-долу:

1. Разклатете спринцовката за получаване на хомогенна суспензия.
2. Отстранете капачката на върха на спринцовката с леко завъртане. Не се опитвайте да отчупите или издърпате върха, тъй като това може да повреди спринцовката.
3. Поставете игла на предварително напълнената спринцовка.
4. Хванете спринцовката, насочена нагоре.

5. Натиснете стопера на буталото до червената линия на цилиндъра на спринцовката, посочена с червена стрелка (вж. фигура 1)*, за да отстраните ненужния обем
6. Поставете нова стерилна игла преди инжектиране на останалия обем.

* Ако натиснете стопера на буталото след червената линия, не може да се гарантира доза по 0,25 ml и трябва да се използва нова спринцовка.

Фигура 1:
Подготовка за
приложение на доза
по 0,25 ml



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 март 2009 г.
Дата на последно подновяване: 28 февруари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(НИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ните) вещество(а)

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

и

Valneva Scotland Limited
1 Oakbank Park Place
Livingston EH53 0TN
Обединеното кралство

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(и) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IXIARO инжекционна суспензия

Адсорбирана ваксина срещу японски енцефалит (инактивирана)

Продукт за възрастни, юноши и деца

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 доза (0,5 ml) IXIARO съдържа:

6 AU (антигенни единици, което съответства на активност ≤ 460 ng ED₅₀) инактивиран вирус на японски енцефалит, щам SA₁₄-14-2 (произведен във Vero клетки), адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран (приблизително 0,25 mg Al³⁺).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Фосфатно буфериран разтвор, състоящ се от натриев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, динатриев хидрогенфосфат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия.

0,5 ml еднократна доза в предварително напълнена спринцовка.

0,5 ml еднократна доза в предварително напълнена спринцовка + 1 игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Разклатете, за да се образува еднородна суспензия.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се инжектира вътресъдово.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърля в съответствие с местните изисквания

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

<Неприложимо>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

< РС: {номер} >

SN: {номер}
NN: {номер}

<Неприложимо>

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистерно фолио

Празно бяло фолио без отпечатана информация.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

IXIARO инжекционна суспензия
Ваксина срещу японски енцефалит
Интрамускулно приложение (i.m.)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза, 0,5ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

IXIARO инжекционна суспензия

Адсорбирана ваксина срещу японски енцефалит (инактивирана)
(Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да получите тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи Вие и Вашето дете да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Тази ваксина е предписано единствено и лично на Вас и/или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие и/или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява IXIARO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие и/или Вашето дете да получите IXIARO
3. Как да използвате IXIARO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IXIARO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IXIARO и за какво се използва

IXIARO е ваксина срещу вируса на японски енцефалит.

Ваксината кара организма да създава своя собствена защита (антитела) срещу това заболяване.

IXIARO се прилага за предпазване от инфекция с вируса на японски енцефалит (JEV). Този вирус главно се открива в Азия и се предава на хората чрез комари, които са ухапали инфектирано животно (например прасе). Много от инфектираните хора развиват леки или изобщо не развиват симптоми. При хората, които развиват тежко заболяване, японски енцефалит обикновено започва като грипоподобно заболяване с висока температура, студени тръпки, уморемост, главоболие, гадене и повръщане. Обърканост и възбуда също се проявяват в ранния етап на заболяването.

IXIARO трябва да се поставя само на възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст 2 месеца и повече, пътуващи до държави, в които японски енцефалит е ендемичен, или които са изложени на риск при професионалната си дейност.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие и/или Вашето дете да получи IXIARO

Не използвайте IXIARO

- ако Вие и/или Вашето дете сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие и/или Вашето дете сте развили алергична реакция след получаване на предишна доза IXIARO. Признаците на алергична реакция могат да включват обрив, сърбеж, задух и подуване на лицето и езика.
- ако Вие и/или Вашето дете сте болни с висока температура. В този случай, Вашият лекар ще отложи ваксинацията.

Предупреждения и предпазни мерки

IXIARO не трябва да се инжектира вътресъдово.

Първична имунизация трябва да бъде завършена най-малко една седмица преди потенциално излагане на JEV.

Трябва да информирате Вашия лекар:

- ако Вие и/или Вашето дете сте имали здравословни проблеми след предишно приложение на каквато и да е ваксина.
- ако Вие и/или Вашето дете имате някакви други известни алергии.
- ако Вие и/или Вашето дете имате нарушение на кръвосъсирването (заболяване, при което се кърви повече от нормалното) или намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или образуване на синини (тромбоцитопения).
- ако Вашето дете е на възраст под 2 месеца тъй като IXIARO не е изследван при кърмачета под 2-месечна възраст.
- ако Вашата имунна система или имунната система на Вашето дете не функционира правилно (имунодефицит) или ако приемате лекарства, които засягат имунната система (като лекарство, наречено кортизон или противораково лекарство).

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните рискове и ползи от прилагането на IXIARO.

Обърнете внимание на следното:

- IXIARO не може да причини заболяването, от което предпазва.
- IXIARO не предпазва от инфекции, причинени от други вируси освен от вируса на японския енцефалит.
- Както при всяка друга ваксина, ваксинацията с IXIARO може да не доведе до защита във всички случаи.
- Трябва да вземете необходимите предпазни мерки за Вас и Вашето дете, за да намалите ухапванията от комари (подходящо облекло, използване на средства против комари, мрежи за комари), дори и след като сте получили IXIARO.

Други лекарства и IXIARO

Проучвания при хора за оценка на ефективността и безопасността на лекарствата (клинични изпитвания) показват, че IXIARO може да се прилага едновременно с ваксина срещу хепатит А и противобясна ваксина.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие и/или Вашето дете приемате или наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта или наскоро са Ви поставяни други ваксини.

Бременност, кърмене и фертилитет

Данните за употребата на IXIARO при бременни или кърмещи жени са ограничени.

Като предпазна мярка, прилагането на IXIARO по време на бременност или кърмене трябва да се избягва. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди получаване на тази ваксина.

Шофиране и работа с машини

IXIARO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

IXIARO съдържа калий и натрий

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на 0,5 ml единична доза, т.е. практически не съдържа калий, и по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml единична доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Възможно е този продукт да съдържа следи от остатъчен натриев метабисулфит, който е под границата на откриваемост.

3. Как да използвате IXIARO

Препоръчителната доза при възрастни, юноши и деца на 3 или повече години е общо 2 инжекции от 0,5 ml всяка:

- първата инжекция на ден 0
- втората инжекция 28 дни след първата инжекция (на 28-ия ден).

Възрастните на възраст от 18 до ≤ 65 години могат да бъдат ваксинирани също и по следния начин:

- първа инжекция на Ден 0
- втора инжекция 7 дни след първата инжекция (Ден 7).

Бebета и деца на възраст от 2 месеца до < 3 години

Препоръчителната доза за бeбета и деца на възраст от 2 месеца до < 3 години е общо 2 инжекции от 0,25 ml всяка:

- първата инжекция на ден 0
- втората инжекция 28 дни след първата инжекция (ден 28).

За инструкции относно приготвянето на доза от 0,25 ml вижте края на листовката.

Уверете се, че Вие и/или Вашето дете сте завършили пълния курс на ваксинация от 2 инжекции. Втората инжекция трябва да се приложи най-малко 1 седмица, преди появата на риск Вие и/или Вашето дете да бъдете изложени на JE вирус. В противен случай, може Вие и/или Вашето дете да не бъдете напълно защитени срещу болестта.

При възрастни, юноши, деца и новородени на възраст 1 година и по-възрастни бустер доза може да бъде приложена в рамките на втората година (т.е. 12 - 24 месец) след първата доза от препоръчваната първична имунизация. При възрастни, 10 години след първия бустер може да се приложи втори. За хора в старческа възраст (> 65 години) първата бустер доза може да бъде приложена по-рано. Вашият лекар ще прецени нуждата и времето за приложение на бустер дози.

Приложение

IXIARO се инжектира в мускула в горната част на ръката Ви (делтоиден мускул) или ръката на Вашето дете от Вашия лекар или медицинска сестра. IXIARO не трябва да се инжектира в кръвоносен съд. В случай, че Вие и/или Вашето дете страдате от нарушение на кръвосъсирването, Вашият лекар може да реши да приложи ваксина под кожата (подкожно).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали приложение на IXIARO

Ако Вие и/или Вашето дете пропуснете запланувана инжекция, консултирайте се с Вашия лекар и уредете друго посещение за втората инжекция. Без втората инжекция Вие и/или Вашето дете няма да бъдете напълно защитени срещу болестта. Има данни, които показват, че втората инжекция може да се прилага до 11 месеца след първата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-голямата част от изброените по-долу нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания. Те обикновено се проявяват в първите 3 дни след ваксинацията, обикновено са леки и изчезват в рамките на няколко дни.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 потребители):

главоболие, мускулни болки, болка, чувствителност на мястото на инжектиране, умора

Чести (засягат 1 до 10 на 100 потребители):

гадене, грипоподобно заболяване, треска, други реакции на мястото на инжектиране (напр. зачервяване, втвърдяване, подуване, сърбеж)

Нечести (засягат 1 до 10 на 1 000 потребители):

Повръщане, кожен обрив, промени в лимфните възли, мигрена (пулсиращо главоболие, често придружено от гадене и повръщане и чувствителност към светлина), замаяност, вертиго (световъртеж), диария, болки в корема, прекомерно изпотяване, сърбеж, студени тръпки, общо неразположение, скованост в мускулите и ставите, болка в ставите, слабост, отклонение в показатели при лабораторни изследвания за функцията на черния дроб (повишени чернодробни ензими)

Редки (засягат 1 до 10 на 10 000 потребители):

сърцебиене, ускорен сърдечен ритъм, затрудно дишане, променена чувствителност на кожата (например изтръпване и мравучкане), уртикария, зачервяване на кожата, болки в ръцете или краката, недостиг на тромбоцити, възпаление на нервите, оток на крайника и оток на глезена, нарушение на вкуса, подуване на клепача, припадък

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст от 2 месеца до <3 години

При деца на възраст от 2 месеца до <3 години следните нежелани реакции се наблюдават по-често в сравнение с деца от 3 години до < 12 години, юноши и възрастни:

Много чести: треска (28,9%), диария (11,8%), грипоподобно заболяване (11,2%), раздразнителност (11,0%)

Чести: загуба на апетит, повръщане, кожен обрив

Нечести: кашлица

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие и/или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IXIARO

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).
- Да не се замразява. Ако ваксината е била замразена, не трябва да се прилага.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които Вие и/или Вашето дете вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IXIARO

1 доза (0,5 ml) IXIARO съдържа:

Щам SA₁₄-14-2 на вируса на японски енцефалит (инактивиран)^{1,2} 6 AU,³

което съответства на ефективност ≤ 460 ng ED₅₀

¹-произведен във Vero клетки

² адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран (приблизително 0,25 милиграма Al³⁺)

³ антигенни единици

Алуминиевият хидроксид е включен в тази ваксина като адювант.

Другите съставки са: натриев хлорид, калиев дихидрогенфосфат, динатриев хидрогенфосфат, вода за инжекции

Как изглежда IXIARO и какво съдържа опаковката

IXIARO е инжекционна суспензия (0,5 ml в стъклена спринцовка със или без отделна игла, по 1 в опаковка).

IXIARO е бяла и леко млечна стерилна суспензия, която при разклащане става хомогенна.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Австрия

Email: infoixiaro@valneva.com

Производител:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба на следния имейл адрес:

infoixiaro@valneva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.> -----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба и не трябва да се използва за повече от един пациент. Предварително напълнената спринцовка е готова за използване. Ако не е предоставена игла, използвайте стерилна игла.

Да не се използва, ако целостта на блистерното фолио е нарушена или опаковката е повредена.

При съхранение може да се наблюдава фина бяла утайка с бистър, безцветен супернатант.

Разклатете добре спринцовката преди употреба, за да се получи бяла, прозрачна, хомогенна суспензия. Не прилагайте, ако след разклащането има останали частици или промяна в цвета или ако спринцовката изглежда физически повредена.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Информация за прилагането на доза от 0,5 ml от IXIARO за лица на 3 и повече години

За прилагането на пълната доза от 0.5 ml изпълнете стъпките по-долу:

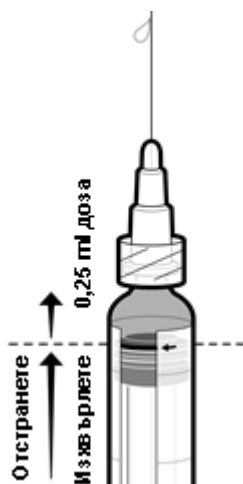
1. Разклатете спринцовката за получаване на хомогенна суспензия.
2. Отстранете капачката на върха на спринцовката с леко завъртане. Не се опитвайте да отчупите или издърпате върха, тъй като това може да повреди спринцовката.
3. Поставете игла на предварително напълнената спринцовка.

Информация за приготвянето на доза от 0,25 ml от IXIARO за приложение при деца на възраст под 3 години

За приложение на доза от 0,25 ml при деца на възраст от 2 месеца до < 3 години изпълнете стъпките по-долу:

1. Разклатете спринцовката за получаване на хомогенна суспензия.
2. Отстранете капачката на върха на спринцовката с леко завъртане. Не се опитвайте да отчупите или издърпате върха, тъй като това може да повреди спринцовката.
3. Поставете игла на предварително напълнената спринцовка.
4. Хванете спринцовката, насочена нагоре.
5. Натиснете стопера на буталото до червената линия на цилиндъра на спринцовката, посочена с червена стрелка (вж. фигура 1)*, за да отстраните ненужния обем
6. Поставете нова стерилна игла преди инжектиране на останалия обем.

*Ако натиснете стопера на буталото след червената линия, не може да се гарантира доза от 0,25 ml и трябва да се използва нова спринцовка.



Фигура 1:
Подготовка за
приложение на доза
от 0.25 ml