

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IXIARO injektionsvæske, suspension.
Japansk encefalitisvaccine (inaktiveret, adsorberet).

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) IXIARO indeholder:

Japansk encefalitisvaccine virusstamme SA₁₄-14-2 (inaktiveret)^{1,2}. 6 AU³
svarende til en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ fremstillet i veroceller

² adsorberet på aluminiumhydroxidhydrat (omkring 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigen enheder

Hjælpestoffer med kendt virkning:

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. 0,5 ml enkeltdosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri, og mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml enkeltdosis, med andre ord er den i det væsentlige natriumfri. Dette produkt kan indeholde spor af resterende natriummetabisulfit, der ligger under detektionsgrænsen.

Fosfatbufret saltvand 0,0067 M (i PO₄) har følgende saltsammensætning:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført se pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Klar væske med hvidt bundfald.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IXIARO er indiceret til aktiv immunisering af voksne, teenagere, børn og småbørn på 2 måneder og derover mod japansk encefalitis (JE).

IXIARO bør overvejes til personer, som har risiko for at blive smittet med japansk encefalitis i forbindelse med rejser eller erhverv.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne (18 til ≤65 år)

Den primære vaccinationsserie består af to separate doser på 0,5 ml, der indgives i henhold til følgende konventionelle vaccinationsplan:

Første dosis: dag 0.

Anden dosis: 28 dage efter første dosis.

Hurtig vaccinationsplan

Personer i alderen 18 til ≤ 65 år kan vaccineres på kortere tid på følgende vis:

Første dosis på dag 0.

Anden dosis: 7 dage efter første dosis.

Det gælder for begge vaccinationsplaner, at den primære immunisering skal være gennemført mindst en uge før potentiel eksponering for japansk encefalitisvirus (JEV) (se pkt. 4.4). Det anbefales, at personer, som fik den første vaccinedosis med IXIARO, fuldfører det primære 2-dosis- vaccinationsforløb med IXIARO. Hvis den primære immunisering med to injektioner ikke er fuldført, opnås der muligvis ikke fuld beskyttelse mod sygdommen. Der foreligger data, der viser, at en anden injektion, givet op til 11 måneder efter den første dosis, resulterer i høje serokonverteringsrater (se pkt. 5.1).

Boosterdosis

Der skal gives en boosterdosis (tredje dosis) inden for det andet år (dvs. 12-24 måneder) efter den primære immunisering og før potentiel reeksponering for JE-virus (JEV).

Personer, der vedvarende er udsat for at blive smittet med japansk encefalitis (laboratoriepersonale eller personer, der bor i endemiske områder), skal have en boosterdosis 12 måneder efter den primære immunisering (se pkt. 5.1).

Langsigtede serobeskyttende data efterfulgt af en første boosterdosis administreret 12 – 24 måneder efter primær immunisering tyder på at booster nummer to bør gives 10 år efter første boosterdosis, før potentiel eksponering for JEV.

Ældre (> 65 år)

Den primære vaccinationsserie består af to separate doser på 0,5 ml hver, der indgives i henhold til følgende konventionelle vaccinationsplan:

Første dosis på dag 0.

Anden dosis: 28 dage efter første dosis.

Den primære immunisering bør være fuldført mindst en uge før potentiel eksponering for japansk encefalitisvirus (JEV) (se pkt. 4.4)

Det anbefales, at personer, som fik den første vaccinedosis med IXIARO, fuldfører det primære 2-dosis- vaccinationsforløb med IXIARO.

Hvis den primære immunisering med to injektioner ikke er fuldført, opnås der muligvis ikke fuld beskyttelse mod sygdommen. Der foreligger data, der viser, at en anden injektion, givet op til 11 måneder efter den første dosis, resulterer i høje serokonverteringsrater (se pkt. 5.1).

Boosterdosis

Som for mange vacciner er immunresponsen på IXIARO lavere end hos yngre voksne. Varigheden af beskyttelse er usikker, hvorfor en boosterdosis (tredje dosis) bør overvejes inden yderligere eksponering for JE-virus. De langsigtede serobeskyttende data efter en boosterdosis er ikke kendt.

Pædiatrisk population

Børn og teenagere fra 3 år til < 18 år

Den primære vaccinationsserie består af to separate doser på 0,5 ml efter følgende plan:

Første dosis på Dag 0.

Anden dosis: 28 dage efter første dosis.

Børn fra 2 måneder til < 3 år

Den primære vaccinationsserie består af to separate doser på 0,25 ml efter følgende plan:

Første dosis på Dag 0.

Anden dosis: 28 dage efter første dosis.

For instruktioner om klargøring af en 0,25 ml-dosis til børn i alderen 2 måneder til <3 år, se pkt. 6.6.

Det anbefales, at vaccinerede, der får IXIARO som første dosis, gennemfører det primære 2-dosis-vaccinationsforløb med IXIARO.

Boosterdosis (børn og teenagere)

En boosterdosis (tredje dosis) bør gives inden for det andet år (fx 12 – 24 måneder) efter primær immunisering, før potentiel re-eksponering for JEV.

Børn og unge med kontinuerlig risiko for at få japansk encefalitis (bosat i endemiske områder) skal have en boosterdosis 12 måneder før primær immunisering (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere fra 3 år til <18 år bør modtage en enkelt 0,5 ml boosterdosis.

Børn fra 14 måneder til <3 år bør modtage en enkelt 0,25 ml boosterdosis.

Se pkt. 6.6 for instruktion om forberedelse af en 0,25 ml dosis til børn i alderen 2 måneder til <3 år.

Ingen langsigtede serobeskyttende data fra to år efter en første administration 1 år efter primær immunisering er blevet genereret hos børn.

Børn under 2 måneder

IXIAROs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 2 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Vaccinen skal indgives ved intramuskulær injektion på overarmen (deltoideus). Hos småbørn kan den anterolaterale del af låret anvendes som injektionssted. IXIARO må aldrig injiceres intravaskulært. Når IXIARO indgives samtidig med injicerbare vacciner, skal de indgives med separate sprøjter på modsatte sider.

IXIARO kan undtagelsesvist indgives subkutan til patienter, som lider af trombocytopeni eller blødersygdomme, da blødning kan forekomme ved intramuskulær indgivelse. Subkutan indgivelse kan føre til suboptimal vaccinationsrespons (se pkt. 4.4). Det skal dog bemærkes, at der ikke findes data om klinisk effektivitet ved subkutan indgivelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for hjælpestoffer anført i pkt. 6.1 eller over for reststofferne protaminsulfat, formaldehyd, bovint serumalbumin, værtscelle-DNA, natriummetabisulfit (se pkt. 2), værtscelleprotein.

Hos personer, som viser overfølsomhedsreaktioner efter første dosis af vaccinen, skal anden dosis undlades. Vaccinering skal udsættes hos personer med akut alvorlig feberlidelse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at øge sporbarheden af biologiske lægemidler, skal navnet og batchnummeret på det administrerede præparat tydeligt registreres.

Som for alle injicerbare vacciner skal der altid være adgang til passende medicinsk behandling og overvågning af anafylaktiske reaktioner, som i sjældne tilfælde kan forekomme efter indgivelse af vaccinen. IXIARO må ikke under nogen omstændigheder indgives intravaskulært.

Ligesom med andre vacciner vil vaccination med IXIARO ikke nødvendigvis yde beskyttelse i alle tilfælde. IXIARO beskytter ikke mod encefalitis forårsaget af andre mikroorganismer.

Som andre intramuskulære injektioner bør denne vaccine ikke indgives intramuskulært til personer, som lider af trombocytopeni, hæmofili eller andre blødersygdomme (se pkt. 4.2).

Hos voksne er en serokonverteringsrate på 29,4 % observeret 10 dage efter den første i.m.-vaccination og på 97,3 % en uge efter den anden i.m.-vaccination i den konventionelle plan. Efter immunisering efter den hurtige plan er der observeret en serokonverteringsrate på 99 % 7 dage efter den anden i.m.-vaccination. Den primære immunisering bør derfor foretages mindst en uge forud for potentiel eksponering for japansk encefalitisvirus.

Beskyttelse mod japansk encefalitis er ikke sikret før efter den anden dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig indgivelse af IXIARO og andre vacciner:

Samtidig indgivelse af IXIARO og inaktiveret hepatitis A-vaccine og med inaktiveret rabiesvaccine i to forskellige vaccinationsplaner er blevet undersøgt i kliniske studier. Der var ikke nogen interferens med immunresponset på japansk encefalitisvirus (JEV) eller på hepatitis A- eller rabiesvirusvacciner (se pkt.5.1). Sikkerhedsprofilerne af IXIARO og de andre undersøgte vacciner blev ikke kompromitteret ved samtidig indgivelse.

Det er ikke sikkert, at patienter i immunsuppressiv behandling eller patienter med immundefekt kan udvikle et tilstrækkeligt immunrespons.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger begrænsede data om brugen af IXIARO hos gravide kvinder.

Ved dyreforsøg er der blevet påvist en uklar klinisk relevans (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør brugen af IXIARO under graviditet *undgås*.

Amning

Det vides ikke, om IXIARO udskilles i modermælk.

Der forventes ingen effekt på spæd-/småbørn, der får modermælk, da den ammende kvindes systemiske eksponering for IXIARO er minimal. Da der mangler data, bør IXIARO dog for en sikkerheds skyld undgås under amning.

Fertilitet

Et studie på rotter tydede ikke på nogen vaccine-relaterede virkninger på hunrotters reproduktionsevne, fosterets vægt og overlevelse eller afkommets udvikling.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

IXIARO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8. Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

IXIAROs sikkerhed blev vurderet i kontrollerede og ukontrollerede kliniske studier med 5.021 raske voksne (fra ikke-endemiske lande) og 1.559 børn og unge (hovedsagelig fra endemiske lande).

Omkring 40 % af de behandlede personer oplevede systemiske bivirkninger, og cirka 54 % oplevede reaktioner på injektionsstedet. De opstår normalt inden for de første tre dage efter vaccinationen, de er normalt milde og forsvinder af sig selv inden for nogle få dage. Der blev ikke observeret nogen stigning i antallet af bivirkninger mellem første og anden dosis eller efter en booster-dosis hos voksne.

De hyppigste indberettede bivirkninger hos voksne var hovedpine (20 % af forsøgspersonerne), myalgi (13 %), smerter (33 %) og ømhed (33 %) på injektionsstedet samt udmattelse (12,9 %).

De hyppigst indberettede bivirkninger hos børn og teenagere var pyreksi, diarré, influenzalignende sygdom, irritabilitet, smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet og rødmen på injektionsstedet (se tabel 1).

Bivirkningerne er opstillet ud fra følgende hyppighed:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

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

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Voksne og ældre (>65 years):

Blod- og lymfesystemet

Ikke almindelig: lymfadenopati

Sjælden: trombocytopeni

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine

Ikke almindelig: migræne, svimmelhed

Sjælden: paræstesi, neuritis, dysgeusi, synkope*

Øjne

Sjælden: Øjenlågsødem

Øre og labyrint

Ikke almindelig: vertigo

Hjerte

Sjælden: palpitationer, takykardi

Luftrøse, thorax og mediastinum

Sjælden: dyspnø

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: kvalme

Ikke almindelig: opkastning, diarré, mavesmerter

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: udslæt, pruritus, hyperhidrose

Sjælden: nældefeber, erytem

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelig: myalgi

Ikke almindelig: muskuloskeletal stivhed, artralgi

Sjælden: smerte i ekstremiteter

Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet

Meget almindelig: smerter på injektionsstedet, ømhed på injektionsstedet, træthed

Almindelig: influenzalignende symptomer, pyreksi, andre reaktioner på injektionsstedet: rødme, hårdhed, hævelse, kløe

Ikke almindelig: kuldegysninger, utilpashed, kraftsløshed

Sjælden: perifert ødem

Undersøgelser

Ikke almindelig: forhøjede leverenzzymer

*også rapporteret fra erfaringer efter markedsføring.

Pædiatrisk population (2 måneder til < 18 år)

Tabel 1: Frekvensen af bivirkninger observeret hos børn, som fik 0,25 ml dosis (2 måneder til <3 år) og hos børn og teenagere, som fik 0,5 ml dosis (3 år til <18 år)

| Systemorganklasse Foretrukken term | Frekvens af bivirkninger (%) efter dosis/alder | |
|--|--|---------------------------------|
| | 0,25 ml N=783 2 måneder til <3 år | 0,5 ml N=628 3 til <18 år |
| Blod og lymfesystem | | |
| Lymfadenopati | 0,1 | 0,0 |
| Metabolisme og ernæring | | |
| Nedsat appetit | 8,2 | 1,9 |
| Nervesystemet | | |
| Hovedpine | 2,9 | 6,1 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | | |
| Hoste | 0,5 | 0,3 |
| Mave-tarm-kanalen | | |
| Diarré | 11,9 | 1,4 |
| Opkastning | 7,3 | 1,9 |
| Kvalme | 3,9 | 1,9 |
| Abdominalsmarter | 0,1 | 0,0 |
| Hud og subkutane væv | | |
| Udslæt | 6,3 | 1,4 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | | |
| Myalgi | 3,0 | 7,1 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | |
| Feber | 28,5 | 10,4 |
| Influenzalignende sygdom | 10,9 | 2,9 |
| Irritabilitet | 10,9 | 1,9 |
| Træthed | 3,5 | 3,5 |
| Rødmen på injektionsstedet | 10,0 | 4,1 |
| Smerter på injektionsstedet | 6,1 | 14,1 |
| Ømhed på injektionsstedet | 4,2 | 14,7 |
| Hævelse på injektionsstedet | 3,6 | 2,2 |
| Fortykkelse på injektionsstedet | 1,2 | 1,9 |
| Kløe på injektionsstedet | 0,6 | 1,6 |
| Studier | | |
| Forhøjede leverenzzymer | 0,5 | 0,2 |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret symptomer relateret til overdosering.

Pædiatrisk population:

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering hos den pædiatriske population. Utilsigtet administration af en 0,5 ml dosis IXIARO til børn i alderen 1 til < 3 år udgør ikke nogen sikkerhedsproblemer (pkt. 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, virale vacciner, encefalitisvacciner. ATC-kode: J07BA02

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for vacciner mod japansk encefalitis kendes ikke i detaljer. Dyreforsøg har vist, at vaccinen får immunsystemet til at danne antistoffer, der i de fleste tilfælde virker beskyttende, mod det japanske encefalitisvirus. Der blev udført challenge-studier med mus, som blev behandlet med IXIARO antisera fra mennesker. Det fremgik af disse studier, at næsten alle mus, der havde en neutraliserende plaque-reduktionsprøvetiter på mindst 1:10, var beskyttet mod et dødeligt angreb fra japansk encefalitisvirus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er ikke foretaget prospektive effektivitets studier. IXIARO's immunogenicitet blev undersøgt hos omkring 3.119 raske voksne forsøgspersoner, der deltog i syv randomiserede, kontrollerede og fem ukontrollerede fase 3-studier, og hos cirka 550 sunde børn, der deltog i to randomiserede, kontrollerede og to ukontrollerede kliniske fase 3-forsøg.

Pivotalt immunogenicitetsforsøg (voksne)

Vaccinens immunogenicitet blev evalueret i en randomiseret, aktivt kontrolleret, observatørblindet, fase 3-multicenterundersøgelse med deltagelse af 867 raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, der fik indgivet IXIARO eller den USA-godkendte vaccine mod japansk encefalitisvirus JE-VAX (ved subkutan injektion på dag 0, 7 og 28). Det primære endepunkt var serokonverteringsrate (SCR) (anti-JEV-antistoftiter $\geq 1:10$) og geometriske middeltitre (GMT) på dag 56 som vurderet i en neutraliserende plaque-reduktionsprøve (PRNT) for hele undersøgelsesgruppen.

På dag 56 var den andel af forsøgspersonerne, der var serokonverteret, ens for begge behandlingsgrupper (96,4 % mod 93,8 % for henholdsvis IXIARO og JE-VAX). GMT steg på dag 56 til henholdsvis 243,6 for IXIARO og 102,0 for JE-VAX. De ønskede immunreaktioner ved IXIARO var ikke dårligere end de reaktioner, som JE-VAX medførte (tabel 1).

Tabel 2: Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre (GMT) for IXIARO og JE-VAX i per-protokolpopulationen. Neutraliserende JEV-antistoftitre blev målt i forhold til stammen SA₁₄₋₁₄₋₂.

| Serokonverteringsrate | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Tidspunkt | IXIARO N = 365 % (n) | JE-VAX N = 370 % (n) |
| Besøg 0 (Screening) | 0 | 0 |
| Besøg 3 (dag 28) | 54 (197) | 86,8 (321) |
| Besøg 4 (dag 56) | 96,4 (352) | 93,8 (347) |
| Geometriske middeltitre (ved hjælp af en neutraliserende plaque-reduktionsprøve - PRNT) | | |
| Tidspunkt | IXIARO N = 365 GMT (n) | JE-VAX N = 370 GMT (n) |
| Besøg 0 (Screening) | 5,0 (365) | 5,0 (370) |
| Besøg 3 (dag 28) | 17,4 (363) | 76,9 (367) |

| | | |
|------------------|-------------|-------------|
| Besøg 4 (dag 56) | 243,6 (361) | 102,0 (364) |
|------------------|-------------|-------------|

Alderens effekt på immunreaktionen på IXIARO og JE-VAX blev vurderet som et andet endepunkt i denne aktivt kontrollerede undersøgelse, idet forsøgspersoner ≥ 50 år ($N = 262$, gennemsnitsalder 59,8) blev sammenlignet med forsøgspersoner under 50 år ($N = 605$, gennemsnitsalder 33,9).

Der var ingen signifikant forskel mellem serokonverteringsraterne for IXIARO og JE-VAX hos forsøgspersoner < 50 år sammenlignet med forsøgspersoner ≥ 50 ved dag 28 eller dag 56 efter vaccination. Geometriske middeltitre var signifikant højere på dag 28 hos forsøgspersoner < 50 end hos forsøgspersoner ≥ 50 i JE-VAX gruppen (80,9 mod 45,9, $p = 0,0236$), men der var ingen signifikant forskel på dag 56 for denne behandlingsgruppe. Der var ingen signifikante virkninger med hensyn til geometriske middeltitre i den gruppe, der fik IXIARO. Der var ingen signifikant forskel mellem serokonverteringsraterne hos forsøgspersoner < 50 sammenlignet med forsøgspersoner ≥ 50 på dag 28 eller dag 56 for begge behandlingsgrupper.

Antistofpersistens (voksne)

Antistofpersistens blev vurderet i en ukontrolleret fase-3 klinisk opfølgingsundersøgelse med deltagelse af forsøgspersoner, der havde fuldført to pivotale studier, og som fik mindst en dosis IXIARO.

Langtidssimmunogenicitet for IXIARO blev vurderet i en undergruppe på 181 forsøgspersoner i op til måned 24 ("Intent to Treat"-populationen (ITT) og hos 152 forsøgspersoner i op til 36 måneder efter den første IXIARO vaccination. Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ og GMT'er efter 2, 6, 12, 24 og 36 måneder er sammenfattet i tabel 3 for ITT-populationen.

Tabel 3: Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ og geometriske middeltitre (GMT) 2, 6, 12, 24 og 36 måneder efter vaccination med IXIARO (ITT-population)

| Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ | | | | GMT | |
|---|----------------|---------------------------|-------------|---------------------------|--|
| Tidspunkt | % (n/N) | 95 % konfidensinterval | GMT (N) | 95 % konfidensinterval | |
| 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] | |

Det observerede fald i GMT er forventet og svarer godt til data fra andre inaktiverede JE-vacciner.

I en anden open-label, opfølgende fase 3 undersøgelse blev antistofpersistensen vurderet i op til 24 måneder efter primær vaccination. Et samlet antal på 116 forsøgspersoner, som havde fået den anbefalede primære dosis IXIARO, blev inkluderet i denne opfølgende undersøgelse. Raterne for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ var 82,8 % (95 % CI: 74,9; 88,6; $N=116$) efter 6 måneder og 58,3 % efter 12 måneder (95 % CI: 49,1; 66,9; $N=115$). Efter 24 måneder havde 48,3 % (95 % CI: 39,4; 57,3; $N=116$) af forsøgspersonerne, som fuldførte den anbefalede primære immunisering, stadig $PRNT_{50}$ titre på $\geq 1:10$. GMT hos disse forsøgspersoner var 16,2 (95 % CI: 13,8; 19,0) efter 24 måneder.

Boosterimmunisering (voksne)

I en ukontrolleret, open-label fase 3 undersøgelse blev der indgivet en enkelt 6 mikrogram (0,5 ml) booster-dosis af IXIARO 15 måneder efter den primære immunisering. Alle de behandlede 198 forsøgspersoner blev inkluderet i ITT og sikkerhedspopulationerne.

Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ og GMT over tid er opsummeret i tabel 4:

Tabel 4: Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ og GMT før og 1, 6 og 12 måneder efter en enkelt 6 mikrogram (0,5 ml) booster-dosis administreret til forsøgspersoner 15 måneder efter den anbefalede primære immunisering med IXIARO (ITT-population)

| | Rater for forsøgspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ | | GMT | |
|---------------------------|---|-------------------|-------|-----------------|
| | | 95 % CI | | 95 % CI |
| Præbooster, 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] |

Antistofvedholdenhed efter booster immunisering (voksne)

I en ukontrolleret, open-label forlængelse af boosterstudiet, der er beskrevet ovenfor, blev 67 forsøgspersoner fulgt for bestemmelse af JEV-neutraliserende antistoftiter ca. 6 år efter en booster-dosis. 96 % af forsøgspersonerne (64/67) havde stadig beskyttende antistofniveau ($PRNT_{50} \geq 1:10$) med en GMT på 148 (95 % CI: 107; 207). Der blev anvendt matematisk modellering til at projicere den gennemsnitlige varighed af beskyttelse. Baseret på denne model skønnes det, at den gennemsnitlige varighed af beskyttelse vil være 14 år og 75 % af vaccinerne vil bevare det beskyttende antistofniveau ($PRNT_{50} \geq 1:10$) i 10 år. Der bør derfor gives en anden booster 10 år efter den første booster-dosis, administreret 1 år efter den primære immunisering, før en potentiel eksponering for JEV.

Hurtig immuniseringsplan (voksne)

Immunogeniciteten af IXIARO administreret i et hurtigt vaccinationsprogram blev evalueret i et randomiseret, observatørblindt, fase 3-studie. I alt 217 personer i alderen 18 til ≤ 65 år fik IXIARO sammen med inaktiveret rabiesvaccine (Rabipur) efter en hurtig immuniseringsplan på dag 0 og dag 7, og 56 forsøgspersoner fik IXIARO alene efter den konventionelle immuniseringsplan på dag 0 og dag 28. Andelen af forsøgspersoner, der serokonverterede 7 og 28 dage efter den sidste immunisering, var ens for begge vaccinationsplaner. Serokonverteringsrater og antistoftitre forblev også forholdsvis høje op til 12 måneder efter den første immunisering i begge vaccinationsplaner (tabel 5).

Den hurtige vaccinationsplan blev testet ved samtidig indgivelse af IXIARO og Rabipur, men den kan også bruges ved administration af IXIARO alene, da der ikke er blevet observeret immuninterferens mellem de to vacciner (se pkt. 4.5).

Tabel 5: Serokonverteringsrater og GMT for anti-JEV-neutraliserende antistoffer på dag 0, 14, 21, 35, 56 og 365 efter immunisering med IXIARO og inaktiveret rabiesvaccine i en hurtig vaccinationsplan og med IXIARO alene i en konventionel vaccinationsplan (Per-protocol befolkningen)

| | Serokonversionsrate (Rate for forsøgspersoner med PRNT ₅₀ ≥1:10) | | GMT (neutraliserende plaque- reduktionsprøve) | |
|------------------|---|------------------------------|---|--------------------------|
| | Hurtig plan % (n/N) | Konventionel plan % (n/N) | Hurtig plan (N) | Konventionel plan (N) |
| Vaccinationsplan | 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 | 1.255 (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) |
| Dag365 | 94 (188/199) | 88 (42/48) | 117 (199) | 39 (48) |

NA= Ikke relevant

Ufuldstændig primær immunisering (voksne)

Immunogeniciteten af booster doser blev også vurderet i undersøgelsen ved at undersøge persistensen af immunitet efter forskellige primære immuniseringsregimer (2 x 6 mikrogram: N=116, 1 x 12 mikrogram: N=116 eller 1 x 6 mikrogram: N=117). Der blev administreret en enkelt 6 mikrogram (0,5 ml) booster dosis 11 eller 23 måneder efter den første dosis til forsøgspersoner, som blev bestemt til at være seronegative (PRNT₅₀ titre < 1:10) 6 og/eller 12 måneder efter den primære immunisering. Resultaterne indikerer, at den anden injektion i den primære immuniseringsserie kan gives op til 11 måneder efter den første dosis. Immunresponsene på yderligere doser på forskellige tidspunkter efter fuldstændig eller ufuldstændig primær immunisering er vist i tabel 6.

Tabel 6: SCR og GMT fire uger efter en enkelt 6 mikrogram booster dosis, der blev administreret til forsøgspersoner med en PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀<1:10 betyder, at en forsøgsperson ikke længere er serobeskyttet) 11 eller 23 måneder efter den anbefalede primære immunisering (2 x 6 mikrogram) eller ufuldstændig (1 x 6 mikrogram) primær immunisering med IXIARO (ITT-population)

| | (n / N) | SCR | GMT | [95 % CI] |
|--|------------|-------|--------|------------------|
| Booster efter anbefalet primær immunisering (2 x 6 mikrogram) | | | | |
| Booster efter 11 måneder | (17 / 17) | 100 % | 673,6 | [378,7; 1198,2] |
| Booster efter 23 måneder | (27 / 27) | 100 % | 2536,7 | [1467,7; 4384,4] |
| Anden dosis efter ufuldstændig primær immunisering (1 x 6 mikrogram) | | | | |
| Anden dosis efter 11 måneder | (99 / 100) | 99 % | 504,3 | [367,3; 692,3] |
| Anden dosis efter 23 måneder | (5 / 5) | 100 % | 571,4 | [88,2; 3702,9] |

Samtidig indgivelse (voksne)

Samtidig indgivelse af IXIARO og inaktiveret hepatitis A-virus (HAV) vaccine (HAVRIX 1440)

Samtidig indgivelse af IXIARO og inaktiveret vaccine (HAVRIX) mod hepatitis A-virus (HAV) er blevet undersøgt i en klinisk undersøgelse. Der var ingen interferens med immunreaktionen på henholdsvis JE-virus

og HAV-virus. Samtidig indgivelse af IXIARO og inaktiveret hepatitis A vaccine har vist sig ikke at være mindre effektiv end enkeltvaccinationer med hensyn til GMT for anti-JEV-neutraliserende antistof og HAV-antistof og med hensyn til serokonverteringsraterne for begge antistoftyper (tabel 7).

Tabel 7: Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre af anti-JEV-neutraliserende antistof på dag 56 og serokonverteringsrater og geometriske middeltitre for HAV-antistof på dag 28 i per-protokolpopulationen

| Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre for anti-JEV-neutraliserende antistof på dag 56 | | | |
|---|-----------|-------|----------------|
| | % med SCR | GMT | 95 % CI |
| Gruppe C: IXIARO + HAVRIX1440 | 100,0 | 202,7 | [153,7; 261,2] |
| Gruppe A: IXIARO + Placebo | 98,2 | 192,2 | [147,9; 249,8] |
| Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre for HAV-antistof på dag 28 | | | |
| | % med SCR | GMT | 95 % CI |
| 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 indtagelse af IXIARO med inaktiveret rabiesvaccine (Rabipur):

I et observatørblindet fase 3-studie er samtidig indgivelse af IXIARO og Rabipur undersøgt hos voksne i alderen 18 til ≤65 år og sammenlignet med de respektive enkeltvaccinationer efter konventionel vaccinationsplan. Der blev ikke observeret interferens for så vidt angår geometriske middeltitre (GMT) og serokonverteringsrater for anti JEV-neutraliserende antistoffer (tabel 8). Der var heller ikke nogen interferens med immunresponsen på Rabipur.

Tabel 8: Serokonverteringsrater (raten for forsøgspersoner med PRNT₅₀≥1:10) og GMT (neutraliserende plaque-reduktionsprøve) for anti-JEV-neutraliserende antistoffer efter indgivelse af IXIARO og Rabipur efter konventionel vaccinationsplan, Per-protocol befolkning

| Serokonversionsrater og geometriske middeltitre for JEV-neutraliserende antistoffer 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) |

Vaccinationsplaner: IXIARO: Dag 0/28, Rabipur: Dag 0/7/28.

Immunogeniciteten hos ældre mennesker (>65 år)

Immunogeniciteten af IXIARO blev evalueret i et open-label, ukontrolleret forsøg med 200 raske ældre mennesker i alderen >65-83 år, herunder forsøgspersoner med stabile underliggende tilstande som hyperkolesterolemia, forhøjet blodtryk, kardiovaskulær sygdom eller ikke-insulinkrævende diabetes mellitus. JEV-neutraliserende antistoffer blev bestemt 42 dage efter den anden dosis i den primære serie (dag 70). Ældre mennesker har et lavere immunrespons på vaccination sammenlignet med yngre voksne eller børn bedømt ved serokonverteringsrater (procentdel af forsøgspersoner med PRNT₅₀ titer ≥1:10) og geometriske middeltitre (tabel 9).

Tabel 9: Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre af JEV-neutraliserende antistoffer på dag 70 i *Intend to treat*-populationen, for hele studiepopulationen og stratificeret efter alder

| Serokonverteringsrater og geometriske middeltitre for JEV-neutraliserende antistoffer på dag 70 | | | | |
|---|---------|--------|------|------------|
| | n / N | SCR | GMT | 95 % CI |
| Total studiepopulation | 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 |

Pædiatrisk population

I et fase 2-studie med raske indiske børn i alderen ≥ 1 til < 3 år blev 24 børn vaccineret med 0,25 ml IXIARO (den godkendte dosis til denne aldersgruppe), og 24 børn fik voksensosis på 0,5 ml. Data er begrænsede, men der var ingen forskel på sikkerhedsprofilen mellem 0,25- og 0,5 ml-dosen hos denne aldersgruppe.

Immunogenicitet og sikkerhed af IXIARO hos børn og teenagere fra et JEV-endemisk land

Sikkerhed og immunogenicitet af IXIARO blev vurderet i et randomiseret, kontrolleret open-label klinisk forsøg gennemført i Filippinerne, hvor JEV er endemisk. IXIAROs sikkerhedsprofil blev sammenlignet med kontrolvaccinerne Havrix (Hepatitis A-vaccine, pædiatrisk 720 EL.E/0,5 ml-formulering) og Prevenar (Pneumococ 7-valent konjugatvaccine [Diphtheria CRM197 protein]).

Immunogenicitetsvurderingen blev gennemført hos en undergruppe af studiepopulationen og inkluderede bestemmelse af serokonverteringsraten (SCR) defineret som en JEV-neutraliserende antistoftiter $\geq 1:10$, andelen af forsøgspersoner, der fik en mindst fire gange stigning i antistoftiter, og den geometriske gennemsnitstiter (GMT) på Dag 56 og Måned 7 efter dosis og efter aldersgruppe. De immunrespons, der blev fremkaldt af IXIARO, er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10: Serokonverteringsrater, andel af forsøgspersoner med mindst en 4-dobling af JEV-neutraliserende antistoftiter og geometriske gennemsnitstitre ved *baseline*, Dag 56 og Måned 7 stratificeret efter aldersgruppe, *Intention to treat*-population

| Vaccinedosis | 0,25 ml | | | 0,5 ml | |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Aldersgruppe | 2 måneder – <6 måneder | 6 måneder – <12 måneder | 1 år – < 3 år | 3 år - < 12 år | 12 år - < 18 år |
| Serokonverteringsrater % (n/N) | | | | | |
| Prævaccination | 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) |
| Andel forsøgspersoner, som opnåede en ≥ 4 -dobbelst stigning i JEV-antistoftiter % (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 gennemsnitstitre (N) | | | | | |
| Prævaccination | 8,42 (10) | 5 ⁰ (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 prævaccinationstitre blev sat til 5.

Sikkerhed og tolerabilitet blev vurderet hos hele studiepopulationen. Forældre eller forsøgspersoner registrerede bivirkninger på et dagbogskort i de første syv dage efter hver vaccination. Forældre eller forsøgspersoner blev spurgt om eventuelle bivirkninger på dagen for den anden vaccination og ved personlige besøg, herunder en lægeundersøgelse 28 dage (Dag 56) og 6 måneder (Måned 7) efter den anden dosis. Sikkerhedsprofilen for IXIARO var sammenlignelig med profilen for Havrix eller Prevenar.

Antistof vedholdenhed og booster-dosis hos børn og teenagere fra et JEV-endemisk land

De vedvarende JEV neutraliserende antistoffer efter primær immunisering og sikkerhed og immunogenicitet af en IXIARO booster 12 måneder efter primær immunisering blev evalueret i et randomiseret, kontrolleret, open-label klinisk forsøg udført i Filippinerne, hvor JEV er endemisk (300 børn med en gennemsnitsalder på 5,3 år, fra 1,2 - 17,3 år). 150 børn blev fulgt i tre år uden booster, yderligere 150 børn modtog en booster efter 1 år (0,25 ml, hvis de var <3 år på tidspunktet for booster, 0,5 ml, hvis de var 3 år og derover) og blev fulgt i yderligere to år. Seroprotektionsrate (SPR) defineret som neutraliserende antistoftiter $\geq 1:10$ og geometriske middelværdititre (GMT) er angivet i tabel 11. Booster-dosis førte til en markant stigning i GMT og seroprotektionsraten forblev på 100 % to år efter booster.

Table 11: Serobeskyttelsesraterne og geometriske middeltiter med og uden en booster af IXIARO i alderen 12, 13, 24 og 36 måneder. Intent to treat-population

| | Uden booster N = 150 | Boosterdosis 12 måneder efter primær immunisering N = 149 | |
|-------------------------------------|-------------------------|--|-----------------------------|
| Tidspunkt efter primær immunisering | | 0,25 ml boosterdosis N=81 | 0,5 ml boosterdosis N=67 |
| Serobeskyttelsesrate % (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 middeltiter | | | |
| Måned 12 | 46 | 67 | 40 |
| Måned 13 | n.a. | 2911 | 1366 |
| Måned 24 | 50 | 572 | 302 |
| Måned 36 | 59 | 427 | 280 |

n.a. = not available

Immunogenicitet og sikkerhed hos børn og teenagere fra ikke-endemiske lande

Sikkerhed og immunogenicitet for IXIARO blev vurderet i et ukontrolleret, open-label klinisk forsøg gennemført i USA, Europa og Australien på raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner med planlagt rejse til JEV-endemiske områder. Børn og teenagere i alderen ≥ 3 til < 18 år fik to vaccinedoser på 0,5 ml, og børn i alderen ≥ 2 måneder til < 3 år fik to vaccinedoser på 0,25 ml intramuskulært på Dag 0 og Dag 28. Der blev evalueret immunogenicitetsdata for 64 forsøgspersoner. SCR'er og GMT'er er vist i Tabel 12.

Tabel 12: Serokonverteringsrater og geometrisk gennemsnitstiter for JEV-neutraliserende antistof efter vaccinedosis og aldersgruppe. *Intention to treat*-population

| | IXIARO-dosis | 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 |

Antistof vedholdenhed hos børn og teenagere fra ikke-endemiske lande

Antistofvedholdenheden blev evalueret i tre år efter den primære vaccination med IXIARO i et ukontrolleret, open-label opfølgende klinisk forsøg udført i USA, Europa og Australien. Langsigtede immunogenicitetsdata blev evalueret for 23 børn med en gennemsnitsalder på 14,3 år (interval 3 - 18 år). Spurs og GMO'er er vist i tabel 13.

Tabel 13: Serobeskyttelsesraten og den geometriske middeltitre af HIV-neutraliserende antistof ved vaccinedosis og aldersgruppe. Intent-to-treat population

| | Serobeskyttelsesrate (Raten af emner med PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N) | | Geometriske middeltiter (plakreduktionsneutraliseringstest) GMT [95 % CI] | |
|----------|--|--|---|--|
| | Efter 0,25 ml dosis primær immunisering | Efter 0,5 ml dosis primær immunisering | Efter 0,5 ml dosis primær immunisering | Efter 0,5 ml dosis primær immunisering |
| 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 % konfidensinterval kunne ikke fastslå (enkelt-emne data)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der foreligger begrænsede ikke-kliniske toksicitetsdata.

I en reproduktiv og præ-/postnatal toksicitetsundersøgelse blev der ikke påvist nogen vaccinerelaterede virkninger på reproduktion, kropsvægt hos fostre, overlevelse og udvikling af afkommet. Der blev dog observeret en ufuldstændig forbening af skelettet i den gruppe, der fik 2 doser, men ikke i den gruppe, der fik 3 doser. Det er i øjeblikket vanskeligt at forklare, om dette fænomen er behandlingsrelateret eller ej.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saltvandsopløsning indeholdende en fosfatbuffer bestående af:

Natriumchlorid
Kaliumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Vand til injektion

Vedrørende adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (klorbutylelastomer). Pakningsstørrelser med 1 sprøjte med eller uden en separat kanyle.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fyldte sprøjte er kun til engangsbrug og må ikke bruges til mere end én person. Den fyldte sprøjte er klar til brug. Hvis der ikke medfølger kanyle, bruges en steril kanyle.

Må ikke bruges, hvis blisterfolien ikke er intakt, eller hvis emballagen er beskadiget.

Under opbevaring kan der ses et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant.

Omryst sprøjten grundigt før brug for at opnå en hvid, uigennemsigtig, homogen suspension. Må ikke administreres, hvis der stadig er partikler tilbage efter omrystning, hvis der ses misfarvning, eller hvis sprøjten lader til at være fysisk beskadiget.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Information om administration af en 0,5 ml dosis IXIARO til personer på 3 år og derover

Til administration af hele 0,5 ml-dosen følges nedenstående trin:

1. Ryst sprøjten for at opnå en homogen suspension.
2. Fjern sprøjtespidsen ved at dreje den forsigtigt. Forsøg ikke at brække eller trække spidsen af, da dette kan beskadige sprøjten.
3. Fastgør en kanyle på den fyldte sprøjte.

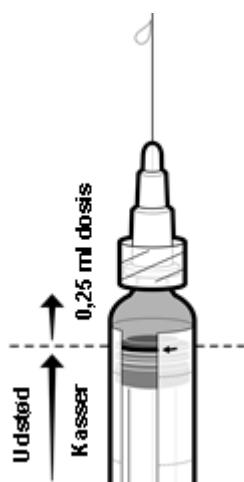
Information om klargøring af en 0,25 ml-dosis IXIARO til brug på børn under 3 år

Til administration af en 0,25 ml dosis til børn fra 2 måneder til < 3 år følges nedenstående trin:

1. Ryst sprøjten for at opnå en homogen suspension.
2. Fjern sprøjtespidsen ved at dreje den forsigtigt. Forsøg ikke at brække eller trække spidsen af, da dette kan beskadige sprøjten.
3. Fastgør en kanyle på den fyldte sprøjte.
4. Hold sprøjten i opret stilling.
5. Skub stempelproppen op til kanten af den røde streg på sprøjtekammeret, angivet med en rød pil (se figur 1)*, for at fjerne overskydende volumen
6. Påsæt en ny, steril kanyle før injektion af det resterende volumen.

* Hvis stemplet skubbes forbi den røde streg, er 0,25 ml dosen ikke garanteret, og der bør anvendes en ny sprøjte.

Figur 1: Klargøring til administration af 0,25 ml-dosis



7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse 31. marts 2009
Dato for seneste fornyelse: 28. februar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette produkt er tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DE(T) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG INDEHAVER(E) AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

Officiel batchfrigivelse

Officiel batchfrigivelse: I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **PSUR'er**

Kravene til indsendelse af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter for dette lægemiddel, er bestemt i listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), der er fastsat i henhold til artikel 107c (7), i direktiv 2001/83 / EF og enhver efterfølgende opdatering offentliggjort på den Europæiske Webportal over lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- A. på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- B. når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IXIARO injektionsvæske, suspension.
Japansk encefalitisvaccine (inaktiveret, adsorberet).
Til voksne, teenagere og børn.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) IXIARO indeholder:
6 AU (antigen enheder, svarende til en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀) inaktiveret japansk encefalitis virusstamme SA₁₄-14-2 (produceret i veroceller) adsorberet på aluminiumhydroxid, hydrateret (omkring 0,25 mg Al³⁺).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Opløsning indeholdende en fosfatbuffer bestående af natriumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumhydrogenphosphat og vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.
1 enkelt dosis på 0,5 ml i fyldt injektionssprøjte.
1 enkelt dosis på 0,5 ml i fyldt injektionssprøjte + 1 kanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær brug (i.m.)
Omrystes for at få en ensartet suspension.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Må ikke injiceres intravaskulært.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD HERAF

Bortskaffelse i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

<Ikke relevant.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer} >

<Ikke relevant.>

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Blisterfolie

Blankt hvidt folie uden trykte oplysninger.

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Mærkat til fyldt injektionssprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

IXIARO injektionsvæske, suspension
Japansk encefalitisvaccine.
Intramuskulær brug (i.m.)

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis, 0,5 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

IXIARO injektionsvæske, suspension Japansk encefalitisvaccine (inaktiveret, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du/dit barn får denne vaccine, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du/dit barn kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig og/eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give den til andre.
- Tal med lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du/dit barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du og/eller dit barn vide om IXIARO
3. Sådan får du/dit barn IXIARO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

IXIARO er en vaccine mod japansk encefalitisvirus (JE-virus).

Vaccinen får kroppen til at danne sit eget forsvarssystem (antistoffer) mod denne sygdom.

IXIARO anvendes til at forebygge infektion med japansk encefalitisvirus (JEV). Dette virus findes hovedsageligt i Asien og overføres til mennesker via myg, der har stukket et dyr, der er smittet (f.eks. grise). Mange smittede mennesker udvikler milde eller slet ingen symptomer. Hos mennesker, der udvikler alvorlig sygdom, starter japansk encefalitis normalt som en influenzalignende sygdom med feber, kuldegysninger, træthed, hovedpine, kvalme og opkastning. Konfusion og uro optræder også i den tidlige sygdomsfase.

IXIARO bør kun gives til voksne, teenagere, børn og småbørn fra 2 måneder og opefter, som rejser i lande, hvor JE optræder, eller som udsættes for risiko i forbindelse med deres arbejde..

2. DET SKAL DU OG/ELLER DIT BARN VIDE OM IXIARO

Brug ikke IXIARO

- Hvis du/dit barn er allergisk (overfølsom) over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer, der findes i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du og/eller dit barn har udviklet en allergisk reaktion efter tidligere at have fået IXIARO. Tegn på en allergisk reaktion kan være et kløende udslæt, stakåndethed og hævelse af ansigt og tunge
- Hvis du og/eller dit barn er syg med høj feber. Hvis det er tilfældet, vil lægen udsætte vaccinationen.

Advarsler og forsigtighedsregler

IXIARO må ikke indspøjtes i en blodåre.

Primær immunisering bør fuldføres mindst en uge før potentiel udsættelse for JEV.

Fortæl det til lægen, hvis:

- Du og/eller dit barn er blevet dårlig i forbindelse med andre vaccinationer
- Hvis du og/eller dit barn har en kendt allergi

- Hvis du og/eller dit barn har en bløderlidelse (en sygdom, der får dig og/eller dit barn til at bløde mere end normalt) eller nedsat antal blodplader, hvilket øger risikoen for blødning eller blå mærker (trombocytopeni)
- Hvis dit barn er under 2 måneder gammelt, da IXIARO ikke er blevet afprøvet på småbørn under 2 måneder
- Hvis dit eller dit barns immunsystem ikke fungerer ordentligt (immunodefekt), eller du og/eller dit barn tager medicin, der påvirker dit immunsystem (som f.eks. et lægemiddel kaldet kortison eller kræftmedicin).

Din læge vil tale med dig om de mulige risici og fordele ved at få IXIARO.

Bemærk, at:

- IXIARO ikke kan forårsage den sygdom, det beskytter imod
- IXIARO ikke forebygger infektioner forårsaget af andre virus end japansk encefalitisvirus
- Vaccination med IXIARO kan som med andre vacciner muligvis ikke beskytte i alle tilfælde
- Du bør træffe passende forholdsregler for at undgå myggestik (passende beklædning, brug af myggemidler, myggenet), selv når du har fået IXIARO.

Brug af anden medicin sammen med IXIARO

Undersøgelser af IXIAROs effektivitet og sikkerhed (klinisk undersøgelse) har vist, at IXIARO kan gives sammen med hepatitis A-vaccine og rabiesvaccine (vaccine mod hundegalskab).

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du og/eller dit barn tager eller for nylig har taget andre lægemidler, eller om du for nylig har fået en anden vaccination. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der foreligger begrænsede data om brugen af IXIARO til gravide eller ammende kvinder.

Som en forholdsregel bør brugen af IXIARO under graviditet og amning undgås.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

IXIARO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

IXIARO indeholder kalium og natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. 0,5 ml enkeltdosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri, og mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 0,5 ml enkeltdosis, med andre ord er den i det væsentlige natriumfri. Dette produkt kan indeholde spor af resterende natriummetabisulfid, der ligger under detektionsgrænsen.

3. SÅDAN BRUGES IXIARO

Den anbefalede dosis til voksne, teenagere og børn på 3 år og derover er i alt 2 injektioner a 0,5 ml:

- Den første injektion på dag 0.
- Den anden injektion 28 dage efter den første injektion (dag 28).

Voksne fra 18 til ≤65 år kan også vaccineres efter følgende tidsplan:

- Den første injektion på dag 0
- Den anden injektion 7 dage efter den første injektion (dag 7).

Babys og børn på 2 måneder til < 3 år:

Den anbefalede dosis til babyer og børn i alderen 2 måneder til < 3 år er i alt 2 injektioner a 0,25 ml.

- Den første injektion på dag 0.

- Den anden injektion 28 dage efter den første injektion (dag 28).

Se sidst i denne indlægsseddel vedrørende instruktion i klargøring af 0,25 ml-dosen.

Sørg for, at du/dit barn fuldfører det fuldstændige vaccinationsforløb med to injektioner. Den anden injektion skal gives mindst 1 uge inden, du/dit barn kan risikere at blive udsat for JE-virus. Hvis du ikke gør det, er du/dit barn måske ikke fuldt beskyttet mod sygdommen.

Til voksne, teenagere, børn og spædbørn, der er mere end 1 år gamle, kan der gives en booster-dosis inden for det andet år (dvs. 12-24 måneder) efter den første dosis af den anbefalede primære immunisering. Til voksne kan en anden booster gives 10 år efter den første booster. Til ældre personer (>65 år) kan den første booster-dosis tidligere. Lægen vil bestemme behovet og timingen for booster-doser.

Indgivelse

Lægen eller en sygeplejerske giver IXIARO som en indsprøjtning i din/dit barns overarmsmuskulatur (deltoideus). Det må ikke indsprøjtes i en blodåre. Hvis du/dit barn lider af en blødersygdom, kan lægen beslutte at give vaccinen under huden (subkutant)

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

Hvis du har glemt at få IXIARO

Hvis og/eller dit barn du glemmer at få en planlagt indsprøjtning, så tal med lægen og få en ny tid til den anden injektion. Uden den anden injektion vil du og/eller dit barn ikke være fuldt beskyttet mod sygdommen. Der er data, der viser, at den anden injektion kan gives op til 11 måneder efter den første.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin have bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Størstedelen af nedenstående bivirkninger er set i de kliniske studier. De indtræder normalt inden for de første 3 dage efter vaccinationen, de er normalt milde og forsvinder inden for nogle få dage.

Meget almindelig (rammer mere end 1 ud af 10 brugere):

Hovedpine, muskelsmerter, reaktioner omkring injektionsstedet, ømhed ved injektionsstedet, træthed

Almindelig (rammer 1-10 ud af 100 brugere):

Kvalme, influenzalignende sygdom, feber, andre reaktioner omkring injektionsstedet (fx rødme, hårdhed, hævelse, kløe)

Ikke almindelig (rammer 1-10 ud af 1.000 brugere):

Opkastning, hududslæt, ændringer i lymfeknuderne, migræne (dunkende hovedpine, ofte ledsaget af kvalme og opkastning og lysfølsomhed), svimmelhed, vertigo (følelse af, at alt kører rundt), diarré, mavesmerter, overdreven svedtendens, kløe, kuldegysninger, generel følelse af utilpashed, stivhed i muskler og skelet, ledsmerter, svaghed, unormale laboratorieresultater for leverfunktionsprøver (forhøjet leverenzymtal)

Sjælden (rammer 1-10 ud af 10.000 brugere):

Hjertebanken, hurtige hjerteslag, åndedrætsbesvær, unormal hudfornemmelse (fx prikkende fornemmelse), nældefeber, rødmen, smerter i ben eller arme, mangel på blodplader, nervebetændelse, hævelser i lemmer og ankler, smagsforstyrrelser, hævede øjenlåg, besvimelse

Yderligere bivirkninger hos børn fra 2 måneder til <3 år

Hos børn mellem 2 måneder og <3 år er følgende bivirkninger observeret oftere end hos børn i alderen mellem 3 og < 12 år, teenagere og voksne:

Meget almindelig: Feber (28,9 %), diarré (11,8 %), influenzalignende sygdom (11,2 %), irritabilitet (11,0 %)

Almindelig: Appetitløshed, opkastning, hududslæt

Ikke almindelig: Hoste

Indberetning af bivirkninger

Hvis du og/eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. OPBEVARING

- Opbevar IXIARO utilgængeligt for børn.
- Brug ikke IXIARO efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses. Hvis vaccinen har været nedfrosset, bør den ikke anvendes.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller toiletet eller skraldespanden.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

IXIARO indeholder

1 dosis (0,5 ml) IXIARO indeholder:

Japansk encefalitisvaccine virusstamme SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktiveret)^{1,2} 6 AU³
svarende til en styrke på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ fremstillet i veroceller

² adsorberet på aluminiumhydroxid, hydreret (omkring 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigen enheder

Aluminiumhydroxid indgår i vaccinen som et adjuvans.

De øvrige indholdsstoffer er natriumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, dinatriumhydrogenphosphat og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelse

IXIARO er en injektionsvæske, suspension (0,5 ml i en glassprøjte med eller uden en separat kanyle, pakningsstørrelse på 1).

IXIARO er en hvid og lidt mælkeagtig steril suspension, der bliver homogen ved omrystning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wien

Østrig

E-mail: infoixiaro@valneva.com

Fremstiller:

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

For alle informationer om dette lægemiddel kontakt indehaveren af markedsføringstilladeolsen på følgende e-mail adresse:

infoixiaro@valneva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Den fyldte sprøjte er kun til engangsbrug og må ikke bruges til mere end én person. Den fyldte sprøjte er klar til brug. Hvis der ikke medfølger kanyle, bruges en steril kanyle.

Må ikke anvendes, hvis blisterfolien ikke er intakt, eller hvis emballagen er beskadiget.

Ved opbevaring kan der ses et fint, hvidt bundfald med en klar, farveløs supernatant.

Omryst sprøjten grundigt før brug for at opnå en hvid, uigennemsigtig, homogen suspension. Må ikke administreres, hvis der stadig er partikler tilbage efter omrystning, eller hvis der ses misfarvning, eller hvis sprøjten ser ud til at være fysisk beskadiget.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale krav.

Information om administration af en 0,5 ml dosis IXIARO til personer på 3 år og derover

Til administration af hele 0,5 ml-dosen følges nedenstående trin:

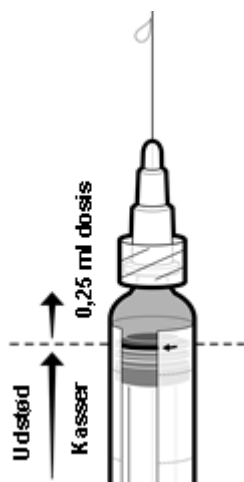
1. Ryst sprøjten for at opnå en homogen suspension.
2. Fjern sprøjtespidsen ved at dreje den forsigtigt. Forsøg ikke at brække eller trække spidsen af, da dette kan beskadige sprøjten.
3. Fastgør en kanyle på den fyldte sprøjte.

Information om klargøring af en 0,25 ml dosis IXIARO til brug på børn under 3 år

Til administration af en 0,25 ml dosis til børn fra 2 måneder til < 3 år følges nedenstående trin:

1. Ryst sprøjten for at opnå en homogen suspension.
2. Fjern sprøjtespidsen ved at dreje den forsigtigt. Forsøg ikke at brække eller trække spidsen af, da dette kan beskadige sprøjten.
3. Fastgør en kanyle på den fyldte sprøjte.
4. Hold sprøjten i opret stilling.
5. Skub stempelproppen op til kanten af den røde streg på sprøjtekammeret, angivet med en rød pil (se figur 1)*, for at fjerne overskydende volumen.
6. Påsæt en ny, steril kanyle før injektion af det resterende volumen.

*Hvis stemplet skubbes forbi den røde streg, er en dosis på 0,25 ml ikke garanteret, og der bør anvendes en ny sprøjte.



Figur 1:
Klargøring til
administration af
0,25 ml dosis