

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IXIARO-injektioneste, suspensio
Rokote Japanin aivotulehdusta vastaan (inaktivoitu, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 annos (0,5 ml) IXIAROA sisältää:
Japanin aivotulehdusviruskantaa SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktivoitu)^{1,2} 6 AU³, joka vastaa ≤ 460 ng:n ED₅₀-arvon väkevyyttä.

¹ tuotettu Vero-soluissa

² adsorboitu alumiinihydroksidiin, hydratoitu (noin 0,25 milligrammaa Al³⁺)

³ antigeeniyksikköä

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 0,5 ml yksittäinen annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”, ja alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,5 ml yksittäinen annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä tuote saattaa sisältää jäännöksiä natriummetabisulfiitista, joka on havaitsemisrajan alapuolella.

Fosfaattipuskuroidun suolaliuoksen 0,0067 M (PO₄:ssä) koostumus on seuraava:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Kirkas neste, jossa valkoista sakkaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

IXIAROA käytetään aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja 2 kuukautta täyttäneillä imeväisillä aktiivisen immunisaation hankkimiseen Japanin aivotulehdusta vastaan.

IXIARON käyttöä tulee harkita henkilöillä, jotka voivat altistua aivotulehdukselle matkustaessaan tai työtehtävissään.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (18 – ≤ 65-vuotiaat)

Perusrokotus koostuu kahdesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta, jotka annetaan seuraavan tavanomaisen aikataulun mukaan:

Ensimmäinen annos päivänä 0.

Toinen annos: 28 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Nopea aikataulu

18 – ≤ 65-vuotiaat henkilöt voidaan rokottaa nopean aikataulun mukaisesti seuraavasti:

Ensimmäinen annos päivänä 0.

Toinen annos: 7 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Molemmilla aikatauluilla peruserokotukset on annettava vähintään viikkoa ennen mahdollista altistusta Japanin aivotulehdusvirukselle (JEV) (ks. kohta 4.4).

Jos rokotussarjan ensimmäisen annos on IXIARO-rokote, on suositeltavaa täydentää 2-annoksinen peruserokotus IXIARO-rokotteella.

Jos kahden injektio peruserokotusta ei saateta loppuun, täydellistä suojaa sairautta vastaan ei ehkä saavuteta. Tutkimustiedot ovat osoittaneet, että viimeistään 11 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta annettu toinen injektio johtaa korkeaan serokonversio-asteeseen (ks. kohta 5.1).

Tehosteannos

Tehosteannos (kolmas annos) tulisi antaa toisen vuoden (ts. 12–24 kuukauden) kuluessa peruserokotuksen jälkeen ennen mahdollista uudelleenaltistumista Japanin aivotulehdusvirukselle (JEV).

Jos Japanin aivotulehduksen tartuntariski on jatkuva (laboratoriohenkilökunta tai endeemisellä alueella asuvat henkilöt), henkilöiden tulisi saada tehosteannos 12 kuukauden kuluttua peruserokotuksesta (ks. kohta 5.1). Pitkän aikavälin immuunisaation seurantatiedot ensimmäisen, 12–24 kuukautta peruserokotuksesta annetun tehosteannoksen jälkeen osoittavat, että toinen tehosteannos tulisi antaa 10 vuoden kuluttua ensimmäisestä tehosteannoksesta ennen mahdollista altistumista JE-virukselle.

Iäkkäät henkilöt (>65-vuotiaat)

Ensimmäinen rokotesarja koostuu kahdesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta seuraavan tavanomaisen aikataulun mukaan:

Ensimmäinen annos päivänä 0.

Toinen annos 28 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Peruserokotus tulee antaa kokonaisuudessaan vähintään viikkoa ennen mahdollista altistumista Japanin aivotulehdusvirukselle (JEV) (ks. kohta 4.4)

On suositeltavaa, että ensimmäisen IXIARO-annoksen saaneet ottavat koko 2 annoksen peruserokotuksen IXIARO-valmistetta.

Jos kahden rokotteen peruserokotusta ei ole otettu kokonaan, täydellistä rokotussuojaa sairautta vastaan ei välttämättä saavuteta. Saatavilla oleva tutkimustieto osoittaa, että viimeistään 11 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen saatu toinen annos johtaa korkeaan serokonversion asteeseen (ks. kohta 5.1)

Tehosteannos

Kuten monien rokotteiden kohdalla, iäkkäiden henkilöiden (65-vuotiaiden ja sitä vanhempien) immuunivaste IXIARO-rokotteelle on matalampi kuin nuorempien aikuisten. Rokotesuojan kestosta iäkkäillä henkilöillä ei ole varmuutta, ja siksi tehosteannosta (3. annos) tulisi harkita ennen lisäaltistusta JE-virukselle.

Tehosteannoksen jälkeisestä pitkän aikavälin immunisaatiosta ei ole tutkimustietoa.

Pediatrinen populaatio

Lapset ja nuoret, vähintään 3 vuoden ikäiset mutta alle 18-vuotiaat

Peruserokotus koostuu kahdesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta, jotka annetaan seuraavan aikataulun mukaan:

Ensimmäinen annos päivänä 0.

Toinen annos 28 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Lapset, vähintään 2 kuukauden ikäiset mutta alle 3-vuotiaat

Peruserokotus koostuu kahdesta erillisestä 0,25 ml:n annoksesta, jotka annetaan seuraavan aikataulun mukaan:

Ensimmäinen annos päivänä 0.

Toinen annos 28 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet 0,25 ml annoksen valmistamiseen lapsille, jotka ovat vähintään 2 kuukauden ikäisiä mutta alle 3-vuotiaita.

On suositeltavaa, että ensimmäisen IXIARO-annoksen saaneet ottavat koko 2 annoksen perusrokotuksen.

Tehosteannos (lapset ja nuoret)

Tehosteannos (3. annos) tulee antaa kahden vuoden sisällä (12–24 kk kuluessa) perusrokotuksen jälkeen ennen mahdollista altistusta JE-virukselle.

Lasten ja nuorten, joilla on jatkuva Japanin aivotulehduksen riski (endeemisellä alueella asuvat henkilöt) tulee saada tehosteannos 12 kuukauden kuluttua perusrokotuksesta (ks. kohta 5.1).

3–18-vuotiaille lapsille ja nuorille tulee antaa yksi 0,5 ml:n tehosteannos.

Vähintään 14 kk mutta alle 3-vuotiaalle lapsille annetaan yksi 0,25 ml:n tehosteannos.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet 0,25 ml annoksen valmistamiseen lapsille, jotka ovat vähintään 2 kuukauden ikäisiä mutta alle 3-vuotiaita.

Pitkän aikavälin seurantatietoa immunisaatiosta lapsilla ensimmäisen, vuosi perusrokotuksesta annetun tehosteannoksen jälkeen ei ole saatavilla kahta vuotta pidemmälle.

Lapset, alle 2 kuukauden ikäiset

IXIARO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rokote tulee antaa injektiona hartialihakseen. Imeväisillä sen voi injisoida reiden anterolateraaliseen osaan. IXIAROA ei pidä koskaan injisoida suonensisäisesti.

Kun IXIAROA annetaan samanaikaisesti muiden injisoitavien rokotteiden kanssa, ne tulee antaa eri ruiskulla vastakkaisiin kohtiin.

Poikkeustapauksissa IXIARO voidaan antaa ihonalaisena ruiskeena potilaille, joilla on trombositopenia tai verenvuotohäiriöitä, koska lihaksensisäisestä injektioista voi seurata verenvuotoa. Ihonalaisesti annetun rokotteen teho voi jäädä normaalia heikommaksi (ks. kohta 4.4). On huomattava, että rokotteen tehoa koskevat kliiniset tiedot eivät tue ihonalaista antoreittiä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai rokotteen ainesosien jäämille, joita ovat protamiinisulfaatti, formaldehydi, naudan seerumin albumiini, isäntäsolun DNA, natriummetabisulfiitti (katso osio 2.), isäntäsolun proteiini.

Ensimmäisestä rokoteannoksesta yliherkkyysreaktioita saaville henkilöille ei tule antaa toista annosta.

Rokotteen antoa on lykättävä akuuteista vakavista kuumetiloista kärsivillä potilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annettavan tuotteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

Kuten injisoitavien rokotteiden kanssa yleensä, saatavilla tulee olla asiantuntevaa lääketieteellistä hoitoa ja valvontaa niitä harvoja tapauksia varten, että rokotteen saaneelle henkilölle tulee rokotteen antamisen jälkeen anafylaktinen reaktio.

IXIAROA ei saa missään tapauksessa antaa suonensisäisesti.

Kuten mikään muukaan rokote, IXIARO-rokote ei välttämättä anna suojaa kaikissa tapauksissa.

IXIARO ei suojaa jonkin toisen pieneliön aiheuttamalta aivotulehdukselta.

Kuten muitakaan lihakseen annettavia injektioita, tätäkään rokotetta ei tule antaa lihakseen henkilöille, joilla on trombosytopenia, verenvuototauti tai jokin muu verenvuotohäiriö (ks. kohta 4.2).

Positiivinen serokonversio on havaittu 29,4 prosentilla rokotetuista aikuisista 10 päivän kuluttua ensimmäisen rokotteen antamisesta lihakseen ja 97,3 prosentilla viikon kuluttua toisesta rokotteesta lihakseen, kun rokote on annettu tavanomaisen aikataulun mukaan. Nopean aikataulun mukaan annettuna positiivinen serokonversio on havaittu 99 prosentilla seitsemän päivän kuluttua toisesta rokotuksesta. Primaari-immunisaatio tulisi olla hankittuna vähintään viikkoa ennen mahdollista altistumista Japanin aivotulehdusvirukselle (JEV, Japanese encephalitis virus).

Suoja Japanin aivotulehdusta vastaan ei ole varmistettu ennen toisen annoksen saamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

IXIAROn samanaikainen annostelu muiden rokotteiden kanssa:

IXIAROn samanaikaista antamista inaktivoitujen hepatiitti A -rokotteen ja inaktivoitujen rabiesrokotteen kanssa kahden eri aikataulun mukaan on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Immuunivasteissa Japanin aivotulehdusvirus- (JEV) sekä hepatiitti A -virus- (HAV) ja rabiesvirus-rokotteille ei havaittu häiriöitä (ks. kohta 5.1)

IXIAROn ja muiden tutkittavien rokotteiden turvallisuusprofiili ei vaarantunut, kun rokotteita annettiin samanaikaisesti.

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla tai immuunipuutosta sairastavilla potilailla riittävää immuunivastetta ei välttämättä saavuteta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu lapsille eikä nuorille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

IXIAROn käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoja.

Eläinkokeissa on tehty havaintoja, joiden kliininen relevanssi on epäselvä (ks. kohta 5.3).

Varoituksena IXIAROn käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö IXIAROA ihmisen maitoon.

Mitään vaikutuksia rintamaitoa saaviin vastasyntyneisiin/vauvoihin ei odoteta, koska imettävän naisen systeeminen altistus IXIAROLle on häviävän pieni. Tietojen puutteessa IXIAROn käyttöä imetyksen aikana tulisi kuitenkin varmuuden vuoksi välttää.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei saatu viitteitä rokotteeseen liittyvistä vaikutuksista naaraiden lisääntymiseen, sikiön painoon, eloonjäämiseen eikä jälkeläisten kehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

IXIAROLla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

IXIAROn turvallisuutta tutkittiin kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 5021 tervettä aikuista (maista, joissa tauti ei ole endeeminen) ja 1559 lasta ja nuorta (suurimmaksi osaksi maista, joissa se on endeeminen).

Systeemisiä haittavaikutuksia ilmeni noin 40 prosentilla ja injektiokohdan reaktioita noin 54 prosentilla rokotetuista. Haittavaikutukset ilmenevät yleensä rokotteen antamista seuraavien kolmen päivän aikana. Ne ovat tavallisesti lieviä ja menevät ohi muutaman päivän kuluessa. Ensimmäisen ja toisen annoksen tai tehosteannoksen välillä ei havaittu haittavaikutusten lisääntymistä aikuisilla.

Aikuisilla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat päänsärky (20 % tutkittavista), lihaskipu (13 %), injektiokohdan kipu (33 %) ja arkuus (33 %) sekä väsymys (12,9 %).

Lapsilla ja nuorilla yleisimpiä haittavaikutuksia ovat kuume, ripuli, influenssan kaltainen sairaus, ärtyisyys sekä injektiokohdan kipu, injektiokohdan arkuus ja injektiokohdan punoitus (ks. taulukko 1).

Haittavaikutukset luetellaan seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100 - < 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$

Aikuiset ja iäkkäät (>65-vuotiaat) potilaat

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: lymfadenopatia

Harvinainen: trombosytopenia

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: migreeni, heitehuimaus

Harvinainen: tuntoharha, hermotulehdus, makuhäiriöt, synkopee*

Silmät

Harvinainen; silmäluomen turvotus

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: huimaus

Sydän

Harvinainen: sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi

Melko harvinainen: oksentelu, ripuli, vatsakipu

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: ihottuma, kutina, liihakihkoilu

Harvinainen: nokkosihottuma, punoitus

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: lihaskipu

Melko harvinainen: luu- ja lihasjäykkyys, nivelsärky

Harvinainen: raajakipu,

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan kipu ja arkuus, väsymys

Yleinen: influenssan kaltainen sairaus, kuume, muut pistoskohdan reaktiot, kuten punoitus, kovettuminen, turvotus, kutina

Melko harvinainen: vilunväristykset, huonovointisuus, voimattomuus

Harvinainen: perifeerinen edeema

Tutkimukset

Melko harvinainen: kohonnut maksaentsyymiarvot

*raportoitu myös markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista

Pediatriset potilaat (2 kuukaudesta < 18 vuoden ikään)

Taulukko 1: Haittavaikutusten yleisyys 0,25 ml saaneilla (vähintään 2 kuukauden ikäisillä mutta alle 3-vuotiailla) lapsilla ja 0,5 ml saaneilla (vähintään 3 vuoden ikäisillä mutta alle 18-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla

Elinjärjestelmäluokka Suositeltu termi	Haittavaikutusten yleisyys (%) annoksen/iän mukaan		
	0,25 ml N = 783 2 kk – < 3 vuotta	0,5 ml N = 628 3 – < 18 vuotta	
Veri ja imukudos			
Lymfadenopatia	0,1	0,0	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Ruokahalun heikkeneminen	8,2	1,9	
Hermosto			
Päänsärky	2,9	6,1	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä	0,5	0,3	
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	11,9	1,4	
Oksentelu	7,3	1,9	
Pahoinvointi	3,9	1,9	
Vatsakipu	0,1	0,0	
Iho ja ihonalainen kudos			
Ihottuma	6,3	1,4	
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihaskipu	3,0	7,1	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Kuume	28,5	10,4	
Influenssan kaltainen sairaus	10,9	2,9	
Ärtyisyys	10,9	1,9	
Väsytys	3,5	3,5	
Pistoskohdan punoitus	10,0	4,1	
Pistoskohdan kipu	6,1	14,1	
Pistoskohdan arkuus	4,2	14,7	
Pistoskohdan turvotus	3,6	2,2	
Pistoskohdan kovettuminen	1,2	1,9	
Pistoskohdan kutina	0,6	1,6	
Tutkimukset			
Kohonneet maksaentsyymiarvot	0,5	0,2	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireista ei ole ilmoitettu.

Pediatriset potilaat:

Pediatrisessa populaatiossa ei ole raportoitu yliannostusta. Jos lapselle, joka on täyttänyt vuoden mutta on alle 3-vuotias, annetaan vahingossa 0,5 ml IXIAROA, se ei vaaranna lapsen turvallisuutta (ks. kohta 5.1).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet. Virusrokotteet. Enkefaliittirokotteet. ATC-koodi: J07BA02

Vaikutusmekanismi

Japanin aivotulehdusta (JE) vastaan kehitettyjen rokotteiden vaikutustapaa ei täysin tunneta. Eläinkokeista on saatu selville, että rokote laukaisee elimistön puolustusjärjestelmän tuottamaan vasta-aineita, jotka useimmiten muodostavat suojan Japanin aivotulehdusvirusta vastaan. Altistustutkimuksia on tehty hiirillä, joita hoidettiin ihmiselle tarkoitetulla IXIARO-antiseerumilla. Tutkimukset osoittivat, että lähes kaikille hiirille, joilla plakkineutralisaatiokokeen titteri oli vähintään 1:10, oli muodostunut suoja tappavaa Japanin aivotulehdusvirusta vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prospektiivisia tehotutkimuksia ei ole tehty. IXIAROn immunogeenisyyttä tutkittiin noin 3119 terveellä aikuisella seitsemässä satunnaistetussa ja kontrolloidussa ja viidessä kontrolloimattomassa vaiheen 3 tutkimuksessa sekä noin 550 terveellä lapsella kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kahdessa kontrolloimattomassa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa.

Keskeinen immunogeenisuustutkimus (aikuiset)

Rokotteen immunogeenisuutta tarkasteltiin satunnaistetussa, aktiivi-kontrolloidussa, sokkoutetussa vaiheen 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 867 tervettä miestä ja naista. Heille annettiin IXIAROA tai Yhdysvalloissa hyväksyttyä JEV-rokotetta nimeltä JE-VAX (rokotusaikataulu 0, 7 ja 28 päivää, ihonalaisesti annettu rokote). Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma oli serokonversion (anti-JEV-vasta-aineen titteri $\geq 1:10$) yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit tutkimuksen 56. päivänä plakkineutralisaatiokokeen (PRNT) perusteella koko tutkimusväestöstä arvioituna. 56. päivänä niiden henkilöiden määrä, joilla serokonversio oli todettu, oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä (96,4 % IXIARO-ryhmässä vs. 93,8 % JE-VAX-ryhmässä). Geometrinen keskiarvotitteri nousi 56. päivään mennessä siten, että se oli 243,6 IXIAROLla ja 102,0 JE-VAXilla. IXIAROn aikaansaamat immuunivasteet olivat yhdenvertaiset JE-VAXin aikaansaamien kanssa (taulukko 2).

Taulukko 2. IXIAROn ja JE-VAXin serokonversioaste ja geometriset keskiarvotitterit tutkimuspöytäkirjan mukaisessa tutkimusväestössä. Neutralisoivat vasta-ainetitterit JE-virusta vastaan mitattiin JE-viruskannalla SA₁₄₋₁₄₋₂.

Serokonversioaste		
Ajankohta	IXIARO N = 365 % (n)	JE-VAX N = 370 % (n)
Tutkimuskäynti 0 (seulonta)	0	0
Tutkimuskäynti 3 (28. päivä)	54 (197)	86,8 (321)
Tutkimuskäynti 4 (56. päivä)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrinen keskiarvotitteri (plakkinneutralisaatiokokeen perusteella)		
Ajankohta	IXIARO N = 365 GMT (n)	JE-VAX N = 370 GMT (n)
Tutkimuskäynti 0 (seulonta)	5,0 (365)	5,0 (370)
Tutkimuskäynti 3 (28. päivä)	17,4 (363)	76,9 (367)
Tutkimuskäynti 4 (56. päivä)	243,6 (361)	102,0 (364)

Iän vaikutusta IXIAROn ja JE-VAXin immuunivasteisiin tutkittiin toissijaisena päätetapahtumana tässä aktiivisesti kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin 50-vuotiaita ja sitä vanhempia henkilöitä (N = 262, keski-ikä 59,8) alle 50-vuotiaisiin (N = 605, keski-ikä 33,9).

IXIAROn ja JE-VAXin serokonversion yleisyydessä ei ollut merkittävää eroa <50-vuotiailla ja ≥50-vuotiailla henkilöillä 28 tai 56 päivää rokotteen antamisen jälkeen. Geometriset keskiarvotitterit olivat 28. päivänä huomattavasti korkeampia <50-vuotiaiden ryhmässä verrattuna ≥50-vuotiaisiin JE-VAX-rokotetta saaneisiin (80,9 vs. 45,9, p = 0,0236), mutta 56. päivänä tässä hoitoryhmässä ei ollut merkittävää eroa. IXIAROn saaneiden henkilöiden ryhmässä iällä ei ollut merkittävää vaikutusta geometrisiin keskiarvotittereihin. Serokonversion yleisyydessä ei ollut merkittävää eroa <50-vuotiailla henkilöillä verrattuna ≥50-vuotiaisiin henkilöihin 28 tai 56 päivää rokotteen antamisen jälkeen kummassakaan hoitoryhmässä.

Vasta-aineiden pysyvyys (aikuiset)

Vasta-aineiden pysyvyyttä arvioitiin kontrolloimattomassa vaiheen 3 kliinisessä seurantatutkimuksessa. Siihen osallistui kahteen keskeiseen tutkimukseen osallistuneita henkilöitä, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen IXIAROn. IXIAROn pitkän ajan immunogeenisuutta arvioitiin 181 henkilön alaryhmässä 24. kuukauteen saakka (Intent-to-treat, ITT-tutkimusväestö) ja 152 henkilöllä 36. kuukauteen saakka ensimmäisen IXIARO-rokotuksen jälkeen.

Yhteenveto PRNT₅₀≥1:10-arvon saavuttaneista ja GMT-arvoista kuukausina 2, 6, 12, 24 ja 36 on esitetty ITT-tutkimusväestöä koskevassa taulukossa 3.

Taulukko 3. PRNT₅₀≥1:10-arvon yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit (GMT) kuukausina 2, 6, 12, 24 ja 36 IXIARO-rokotuksen jälkeen (ITT-tutkimusväestö)

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

Geometrisissa keskiarvotittereissä havaittu lasku on odotettu ja vastaa muita inaktivoituista JE-rokotteista saatuja tietoja.

Toisessa avoimessa vaiheen 3 seurantatutkimuksessa arvioitiin vasta-aineiden pysyvyyttä 24 kuukauteen saakka perusrokotuksen jälkeen. Tähän seurantatutkimukseen osallistui yhteensä 116 henkilöä, jotka olivat saaneet IXIAROA suositellun perusrokotusaikataulun mukaisesti. PRNT₅₀≥1:10-arvon saavutti 82,8 % (95 %:n luottamusväli: 74,9, 88,6, N=116) 6. kuukautena ja 58,3 % 12. kuukautena (95 %:n luottamusväli: 49,1, 66,9, N=115). 24. kuukautena 48,3 %:lla (95 %:n luottamusväli: 39,4, 57,3, N=116) perusrokotuksen saaneista, PRNT₅₀-titterit olivat edelleen ≥1:10. Näiden henkilöiden GMT oli 16,2 % (95 %:n luottamusväli: 13,8, 19,0) 24. kuukautena.

Tehosterokotus (aikuiset)

Kontrolloimattomassa avoimessa vaiheen 3 tutkimuksessa annettiin yksi 6 mikrogramman (0,5 ml) tehosteannos IXIAROA 15. kuukautena primaari-immunisaation jälkeen. Kaikki 198 hoidettua henkilöä sisällytettiin ITT- ja turvallisuustutkimusväestöön. PRNT₅₀≥1:10-arvon saavuttaneet ja GMT-arvot tutkimusaikana on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: PRNT₅₀≥1:10-arvon yleisyys ja GMT-arvot ennen yhden 6 mikrogramman (0,5 ml) tehosteannoksen antamista ja kuukausina 1, 6 ja 12 sen jälkeen, kun tehosteannos oli annettu 15 kuukauden kuluttua suositellusta primaari-immunisaatiosta IXIAROLLA (ITT-tutkimusväestö).

	PRNT ₅₀ ≥1:10-arvon yleisyys		GMT	
		95 %:n luottamusväli		95 %:n luottamusväli
Ennen tehosteannosta, 0. päivä (n=198)	69,2 %	[62,4 %, 75,2 %]	22,5	[19,0, 26,7]
28. päivä (n=198)	100,0 %	[98,1 %, 100,0 %]	900,1	[742,4, 1091,3]
6. kuukausi (n=197)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	487,4	[390,7, 608,1]
12. kuukausi (n=194)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	361,4	[294,5, 443,5]

Vasta-aineiden pysyvyys tehosterokotteen jälkeen (aikuiset)

Edellä kuvatun tehosterokotteen tutkimuksen kontrolloimattomassa ja avoimessa jatkotutkimuksessa seurattiin JE-virusta neutralisoivia vasta-ainetittereitä 67 tutkimushenkilöllä noin kuusi vuotta tehosteannoksen jälkeen. Tutkituista 96 prosentilla (64/67) vasta-aineet olivat edelleen suojaavalla tasolla (PRNT₅₀≥1:10) ja GMT-arvo oli 148 (95 %:n luottamusväli: 107; 207). Rokotesuojan keskimääräisen keston arvioimiseksi sovellettiin matemaattista mallinnusta. Mallinnuksen perusteella voidaan arvioida rokotesuojan keskimääräisen keston olevan 14 vuotta ja 75 prosentin rokotetuista säilyttävän suojaavan vasta-ainetasen (PRNT₅₀≥1:10) kymmenen vuoden ajan. Näin ollen toinen tehosteannos tulisi antaa kymmenen vuoden kuluttua ensimmäisestä, yksi vuosi perusrokotuksesta annetusta tehosteannoksesta ennen mahdollista altistusta JE-virukselle.

Nopea aikataulu (aikuiset)

IXIAROn immunogeenisyyttä nopealla aikataululla rokotettaessa arvioitiin satunnaistetussa ja sokkoutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa. Yhteensä 217 18 – ≤ 65-vuotiaasta henkilöä sai IXIARO-rokotteen yhdessä inaktivoitujen rabiesrokotteiden (Rabipur) kanssa nopean aikataulun mukaisesti päivinä 0 ja 7 ja 56 henkilöä sai ainoastaan IXIARO-rokotteen tavanomaisen aikataulun mukaisesti päivinä 0 ja 28. Positiivisen serokonversion saaneiden henkilöiden osuus 7. ja 28. päivään mennessä oli sama molemmissa aikatauluissa. Serokonversioaste ja vasta-ainetitterit säilyivät myös vertailukelpoisen korkeina aina 12 kuukauteen saakka ensimmäisen rokotuksen jälkeen molemmilla aikatauluilla (taulukko 5).

Nopean aikataulun annostelua tutkittiin IXIAROn ja Rabipurin samanaikaisen annostelun yhteydessä, mutta sitä voi myös käyttää pelkän IXIAROn annosteluun, sillä kummankaan rokotteen immuunivasteessa ei havaittu häiriöitä (ks. 4.5).

Taulukko 5: Serokonversioaste ja GMT neutralisoiville anti-JEV vasta-aineille päivinä 0, 14, 21, 35, 56, ja 356 IXIAROn ja inaktivoitujen rabiesrokotteiden jälkeen nopean aikataulun mukaisesti sekä vain IXIARolla tavanomaisen aikataulun mukaisesti (lähtöryhmissä pysyneet)

	Serokonversioaste (PRNT ₅₀ ≥1:10 arvon yleisyys)		GMT (plakkinneutralisaatiokoe)	
	Nopea aikataulu % (n/N)	Tavanomainen aikataulu % (n/N)	Nopea aikataulu (N)	Tavanomainen aikataulu (N)
Rokotejärjestely	IXIARO Päivä 0, 7 Rabipur Päivä 0, 3, 7	IXIARO Päivä 0, 28 -	IXIARO Päivä 0, 7 Rabipur Päivä 0, 3, 7	IXIARO Päivä 0, 28 -
Päivä 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Päivä 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Päivä 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Päivä 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Päivä 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Päivä 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA= ei sovellettavissa

Epätäydellinen perusrokotus (aikuiset)

Tehosteannosten immunogeenisuutta arvioitiin myös tutkimuksessa, jossa tutkittiin immunitetin pysyvyyttä erilaisten perusrokotusten jälkeen (2 x 6 mikrogrammaa: N=116, 1 x 12 mikrogrammaa: N=116 tai 1 x 6 mikrogrammaa: N=117). Yksi 6 mikrogramman (0,5 ml) tehosteannos annettiin 11. tai 23. kuukautena ensimmäisen annoksen jälkeen henkilöille, joiden todettiin olevan seronegatiivisia (PRNT₅₀-titterit <1:10) 6. kuukautena ja/tai 12. kuukautena perusrokotuksen jälkeen. Tulokset osoittavat, että perusrokotussarjan toinen injektio voidaan antaa viimeistään 11 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Immuunivasteet lisäannoksille eri ajankohtina täydellisen tai epätäydellisen primaari-immunisaation jälkeen esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: SCR ja GMT viikkona 4 sen jälkeen, kun yksi 6 mikrogramman tehosteannos on annettu henkilöille, joiden PRNT₅₀ <1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 tarkoittaa, että henkilöllä ei ole enää serologista suojaa) 11. kuukautena tai 23. kuukautena suositellun perusrokotuksen (2 x 6 mikrogrammaa) tai epätäydellisen (1 x 6 mikrogrammaa) perusrokotuksen jälkeen IXIARolla (ITT-tutkimusväestö)

	(n / N)	SCR	GMT	[95 %:n luottamusväli]
Tehosteannos suositellun primaari-immunisaation jälkeen (2 x 6 mikrogrammaa)				
Tehosteannos 11. kuukautena	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7, 1198,2]
Tehosteannos 23. kuukautena	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7, 4384,4]
Toinen annos epätäydellisen primaari-immunisaation jälkeen (1 x 6 mikrogrammaa)				
Toinen annos 11. kuukautena	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3, 692,3]
Toinen annos 23. kuukautena	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2, 3702,9]

Samanaikainen käyttö (aikuiset)

IXIAROn samanaikainen annostelu yhdessä hepatiitti A (HAV) -virusrokotteen (HAVRIX 1440) kanssa IXIAROn samanaikaista käyttöä inaktivoitua hepatiitti A -virusrokotteen (HAVRIX 1440) kanssa on tutkittu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa. JE-viruksen ja HA-viruksen immuunivasteissa ei havaittu häiriöitä. IXIAROn ja hepatiitti A -rokotteen samanaikainen annostelu vaikutti olevan yhdenvertainen yksittäisiin rokotteisiin nähden Japanin aivotulehdusvirusta neutraloivan vasta-aineen ja hepatiitti A-viruksen vasta-aineen geometrinen keskiarvotitterien sekä molempien vasta-ainetyyppien serokonversion yleisyyden osalta (taulukko 7).

Taulukko 7. Japanin aivotulehdusvirusta neutraloivan vasta-aineen serokonversion yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit 56. päivänä ja hepatiitti A -viruksen vasta-aineen serokonversion yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit 28. päivänä tutkimuspöytäkirjan mukaisessa tutkimusväestössä

Japanin aivotulehdusvirusta neutraloivan vasta-aineen serokonversion yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit 56. päivänä			
	% SCR	GMT	95 % CI
Ryhmä C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Ryhmä A: IXIARO + lumelääke	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Hepatiitti A -virusta neutraloivan vasta-aineen serokonversion yleisyys ja geometriset keskiarvotitterit 28. päivänä			
	% SCR	GMT	95 % CI
Ryhmä C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Ryhmä B: HAVRIX + lumelääke	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

IXIAROn ja inaktivoitua rabiesrokotteen (Rabipur) samanaikainen annostelu:

IXIARO- ja Rabipur-rokotteiden samanaikaista annostelua tutkittiin havainnoitsijalta sokkoutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa 18 – ≤ 65-vuotiailla henkilöillä verrattuna yhden rokotteen annosteluun tavanomaisella aikataululla. Geometrisessa keskiarvotitterissä ja neutralisoivien anti-JEV-vasta-aineiden serokonversioasteessa ei havaittu häiriöitä (Taulukko 8). Immuunivasteessa Rabipurille ei myöskään havaittu häiriöitä.

Taulukko 8: Serokonversioaste (PRNT₅₀≥1:10 arvon yleisyys) ja GMT (plakkineutralisaatiokoe) neutralisoiville anti-JEV-vasta-aineille IXIAROn ja Rabipurin tavanomaisen aikataulun mukaisen annostelun jälkeen, lähtöryhmissä pysyneet

Serokonversioaste ja geometrinen keskiarvotitteri neutralisoivalle JEV-vasta-aineelle 56. päivänä		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95% CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Rokotusaikataulu: IXIARO: päivä 0/28, Rabipur: päivä 0/7/28.

Immunogeenisyys iäkkäillä henkilöillä (≥ 65-vuotiailla)

IXIAROn immunogeenisyyttä arvioitiin avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 200 terveellä ≥ 65–83-vuotiaalla henkilöllä, joista osalla oli tasapainossa olevia perussairauksia kuten hyperkolesterolemia, verenpainetauti, sydän- ja verisuonitauti tai ei-insuliiniriippuvainen diabetes mellitus. Neutralisoivia JEV-vasta-aineita havaittiin 42 päivää ensimmäisen rokotusjakson toisen annoksen jälkeen (70. päivä). Iäkkäillä henkilöillä on matalampi immuunivaste verrattuna nuorempiin aikuisiin ja lapsiin sekä serokonversioasteteen (PRNT₅₀ titteri ≥1:10-arvon prosenttiosuus) että geometrinen keskiarvotittereiden suhteen (Taulukko 9).

Taulukko 9: Serokonversioaste ja geometrinen keskiarvotitteri neutralisoiville JEV-vasta-aineille 70. päivänä lähtöryhmien mukaisessa koko tutkimusväestössä ja iän mukaan osittettuna.

Serokonversion aste ja geometrinen keskiarvotitteri neutralisoiville JEV-vasta-aineille 70. päivänä				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Koko tutkimusväestö	128/197	65 %	37	29,2; 47,8
Ikäryhmä ≥ 65 – < 75-vuotiaat	113/173	65,3 %	37,2	28,6; 48,3
Ikäryhmä ≥75-vuotiaat	15/23	65,2 %	42,2	19,2; 92,7

Pediatriset potilaat

Vaiheen 2 tutkimuksessa, jossa tutkittiin 1 vuoden täyttäneitä mutta alle 3-vuotiaita, terveitä intialaisia lapsia, 24 lapselle annettiin rokotuksena 0,25 ml IXIAROA (tälle ikäryhmälle hyväksytty annos) ja 24 lapselle aikuisten annos, 0,5 ml. Tietoja on niukasti, mutta 0,25 ml:n ja 0,5 ml:n annoksen turvallisuusprofiilissa ei ollut tässä ikäryhmässä eroa.

IXIAROn immunogeenisyys ja turvallisuus JEV-endeemisen maan lapsilla ja nuorilla

IXIAROn turvallisuutta ja immunogeenisyyttä arvioitiin satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa Filippiineillä, jossa JEV on endeeminen. IXIAROn turvallisuusprofiilia verrattiin kahteen verrokkirokotteeseen, Havrix (A-hepatiittirokote, pediatrien 720 EL.U./0,5 ml) ja Prevenar (7-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote [difteria CRM197 -proteiini]).

Immunogeenisyys arvioitiin osalla tutkittavista. Arvioinnissa määritettiin serokonversion (määritelmän mukaan anti-JEV-vasta-ainetitteri ≥ 1:10) yleisyys (SCR), niiden tutkittavien osuus, joiden vasta-ainetitteri suureni vähintään nelinkertaiseksi, ja titterien geometrinen keskiarvo (GMT) 56. päivänä ja 7. kuukautena annoksen ja ikäryhmän mukaan. IXIAROn aikaansaama immuunivaste on kuvattu taulukossa 10.

Taulukko 10: Serokonversion yleisyys, niiden tutkittavien osuus, joiden JE-virusta neutraloivan vasta-aineen titteri suureni vähintään 4-kertaiseksi, ja titterien geometrinen keskiarvo tutkimuksen alussa, 56. päivänä ja 7. kuukautena jaoteltuina ikäryhmän ja hoitoaikeen mukaisen (intent-to-treat) ryhmän mukaan

Rokoteannos	0,25 ml			0,5 ml	
Ikäryhmä	2 kk – < 6 kk	6 kk – < 12 kk	1 v – < 3 v	3 v – < 12 v	12 v – < 18 v
Serokonversion yleisyys, % (n/N)					
Ennen rokotusta	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
56. päivä	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
7. kuukausi	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Niiden tutkittavien osuus, joiden JEV-vasta-ainetitteri nousi \geq 4-kertaiseksi, % (n/N)					
56. päivä	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. kuukausi	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Titterien geometrinen keskiarvo (N)					
Ennen rokotusta	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. päivä	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7. kuukausi	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇Negatiiviset rokotusta edeltävät titterit imputoitiin arvoon 5.

Turvallisuus ja siedettävyys arvioitiin koko tutkimusryhmässä. Vanhemmat tai tutkittavat kirjasiivat haittatapahtumat seitsemänä päivänä joka rokotuksen jälkeen päiväkirjakortille. Vanhemmilta tai tutkittavilta kysyttiin ilmoittamattomista haittatapahtumista toisena rokotuspäivänä ja henkilökohtaisilla käynneillä, joihin kuului lääkärintarkastus 28 päivää (56. päivänä) ja 6 kuukautta (7. kuukautena) toisen annoksen jälkeen. IXIARO vastasi turvallisuusprofiililtaan Havrixia ja Prevenaria.

Vasta-aineiden pysyvyys ja tehosteannos JEV-endeemisen maan lapsilla ja nuorilla

JE-virusta neutralisoivien vasta-aineiden pysyvyyttä perusrokotuksen jälkeen sekä yksi vuosi perusrokotuksesta annetun IXIARO-tehosteannoksen turvallisuutta ja immunogeenisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kontrolloidussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa Filippiineillä, jossa JE-virus on endeeminen (300, keski-ikänsä 5,3-vuotiasta lasta, ikäjakauma 1,2–17,3 vuotta). 150 lasta seurattiin ilman tehosterokotusta kolmeen vuoteen asti, toiset 150 lasta saivat tehosteannoksen 1 vuoden kuluttua perusrokotuksesta (0,25 ml tehosteannoksen antohetkellä alle 3-vuotialle ja 0,5 ml tehosteannoksen antohetkellä yli 3-vuotialle), ja jälkimmäistä ryhmää seurattiin vielä kaksi vuotta tehosteen jälkeen. Immunisaation aste (SPR), joka on määritelty $\geq 1:10$ neutralisoivaksi vasta-ainetitteriksi, ja geometrinen keski-arvotitteri (GMT) esitetään taulukossa 11. Tehosteannoksesta seurasi GMT:n huomattava kasvu ja immunisaation aste säilyi 100 prosentissa kaksi vuotta tehosteannoksen jälkeen.

Table 11: Immunisaation aste ja geometrinen keskiarvotitteri ilman IXIARO-tehostetta ja IXIARO-tehosteella 12, 13, 24 ja 36 kuukautta perusrokotuksesta, hoitoaikeen (intent-to-treat) mukainen ryhmä

	Ilman tehostetta N = 150	Tehosteannos 12 kk perusrokotuksesta N = 149	
Perusrokotuksesta kulunut aika		0,25 ml:n tehosteannos N=81	0,5 ml:n tehosteannos N=67
Immunisaation aste % (n/N)			
12 kk	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13 kk	NA	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24 kk	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36 kk	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Geometrinen keskiarvotitteri			
12 kk	46	67	40
13 kk	NA	2911	1366
24 kk	50	572	302
36 kk	59	427	280

NA. = ei sovellettavissa

Immunogeenisuus ja turvallisuus ei-endeemisten maiden lapsilla ja nuorilla

IXIAROn turvallisuutta ja immunogeenisuutta arvioitiin kontrolloimattomassa, avoimessa Yhdysvalloissa, Euroopassa ja Australiassa tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana terveitä mies- ja naispuolisia tutkittavia, jotka ovat matkustamassa alueelle, jolla JE-virusta on endeemisenä. Kolme vuotta täyttäneille mutta alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille annettiin kaksi 0,5 ml:n rokoteannosta, ja 2 kuukautta täyttäneille mutta alle 3-vuotiaille lapsille kaksi 0,25 ml:n rokoteannosta 0. ja 28. päivänä injektiona lihakseen. Immunogeenisuutta arvioitiin 64 henkilöltä. Taulukossa 12 esitetään serokonversion yleisyys (SCR) ja titterien geometrinen keskiarvo (GMT).

Taulukko 12: Serokonversion yleisyys ja JE-virusta neutraloivan vasta-aineen titterien geometrinen keskiarvo rokoteannoksen ja ikäryhmän mukaan jaoteltuna. Hoitoaikeen mukainen (intent-to-treat) ryhmä.

	IXIARO- annos	Ajankohta	SCR n / N	GMT	95 % CI
Ikäryhmä ≥ 2 kk – < 3 v	0,25 ml	56. päivä	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. kk	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Ikäryhmä ≥ 3 – < 18 v	0,5 ml	56. päivä	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7. kk	90,6 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Vasta-aineiden pysyvyys ei-endeemisten maiden lapsilla ja nuorilla

Vasta-aineiden pysyvyyttä kolme vuotta IXIARO-perusrokotuksen jälkeen tutkittiin kontrolloimattomassa avoimessa, Yhdysvalloissa, Euroopassa ja Australiassa suoritetussa kliinisessä seurantatutkimuksessa. Pitkän aikavälin immunogeenisuustietoja tutkittiin 23 lapselta (iältään 3–18 vuotta, keski-ikä 14,3 vuotta). Immunisaation aste (SPR) ja geometriset keskiarvotitterit (GMT) on esitetty taulukossa 13.

Taulukko 13: Immunisaation aste ja geometrinen keskiarvotitteri JEV-neutralisoiville vasta-aineille rokoteannoksen ja ikäryhmän mukaan. Hoitoaikeen mukainen (intent-to-treat) ryhmä.

	Immunisaation aste (PRNT ₅₀ ≥1:10-arvon yleisyys) % (n/N)		Geometrinen keskiarvotitteri (plakkinneutralisaatiokoe) GMT [95 % :n luottamusväli]	
	0,25 ml:n perusrokotuksen jälkeen	0,50 ml:n perusrokotuksen jälkeen	0,25 ml:n perusrokotuksen jälkeen	0,50 ml:n perusrokotuksen jälkeen
12 kk	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28; 80]
24 kk	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [NA]	75 [46; 124]
36 kk	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [NA]	61 [35; 106]

NA 95 % :n luottamusväliä ei voitu määrittää (vain yhden tutkittavan tiedot).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset toksisuustiedot ovat vähäiset.

Reproduktiivisessa ja pre-/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa rokotteeseen liittyviä vaikutuksia ei havaittu lisääntymisessä, sikiön painossa eikä jälkeläisten eloonjäämisessä ja kehityksessä. Luuston epätäydellistä luutumista tosin havaittiin kaksi annosta saaneiden ryhmässä, mutta ei kolme annosta saaneiden ryhmässä. Tällä hetkellä on vaikea arvioida, liittyykö tämä ilmiö hoitoon vai ei.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Fosfaattipuskuroitu suolaliuos, joka sisältää seuraavia aineita:

Natriumkloridi

Kaliumdivetyfosfaatti

Dinatriumvetyfosfaatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso adjuvantti kohdasta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml:n suspensio esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa männän pysäytin (klorobutyyl-elastomeeri). Pakkauksessa yksi ruisku joko erillisen neulan kanssa tai ilman sitä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja sitä tulee käyttää vain yhden henkilön rokottamiseen. Esitäytetty ruisku on käyttövalmis. Jos pakkauksessa ei ole neulaa, käytä steriiliä neulaa.

Älä käytä rokotetta, jos suojakalvo ei ole ehjä tai jos pakkaus on vaurioitunut.

Rokotteen säilytyksen aikana siinä voidaan havaita valkoista hienojakoista sakkaa, jossa on kirkas, väritön supernatantti.

Ravista ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta saat aikaan valkoisen, samean, homogeenisen suspension. Älä käytä tuotetta, jos siinä on ravistamisen jälkeen hiukkasia, jos se vaikuttaa värjäytyneeltä tai jos ruisku näyttää vialliselta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tietoa 0,5 ml:n IXIARO-annoksen antamisesta 3 vuotta täyttäneille

Antaessasi koko 0,5 ml:n annoksen toimi seuraavasti:

1. Ravista ruiskua, niin että saat homogeenisen suspension.
2. Irrota korkki ruiskun kärjestä kiertämällä korkkia varovasti. Älä yritä napsauttaa tai vetää korkkia irti, sillä ruisku saattaa vaurioitua.
3. Kiinnitä neula esitäytettyyn ruiskuun.

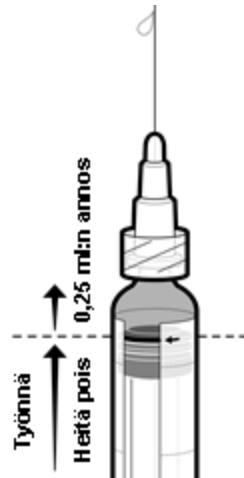
Tietoa 0,25 ml:n IXIARO-annoksen valmistamisesta annettavaksi alle 3-vuotiaille

Antaessasi 0,25 ml:n annoksen vähintään 2 kuukauden mutta alle 3 vuoden ikäiselle lapselle toimi seuraavasti:

1. Ravista ruiskua, niin että saat homogeenisen suspension.
2. Irrota korkki ruiskun kärjestä kiertämällä korkkia varovasti. Älä yritä napsauttaa tai vetää korkkia irti, sillä ruisku saattaa vaurioitua.
3. Kiinnitä neula esitäytettyyn ruiskuun.
4. Pidä ruiskua pystyasennossa.
5. Poista ylimääräinen suspensio työntämällä männän pysäytin ruiskun säiliön punaisen viivan reunaan asti, joka on merkitty punaisella nuolella (ks. kuvaa 1)*.
6. Kiinnitä ruiskuun uusi, steriili neula ennen jäljelle jääneen suspension injisointia.

*Jos työntät männän pysäyttimen punaisen viivan ohi, jäljellä ei enää välttämättä ole 0,25 ml:n annosta, ja on syytä ottaa käyttöön uusi ruisku.

Kuva 1: Valmistelut ennen 0,25 ml:n annoksen antamista



7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. maaliskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. helmikuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road
Livingston EH53 0TG
Yhdistynyt kuningaskunta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road
Livingston EH53 0TG
Yhdistynyt kuningaskunta

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

• **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen määräaikaisia turvallisuuskatsausten toimituksia koskevat vaatimukset on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IXIARO-injektioneste, suspensio
Rokote Japanin aivotulehdusta vastaan (inaktivoitu, adsorboitu)
Valmiste aikuisille, nuorille ja lapsille

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) IXIARoa sisältää:
6 AU (antigeeniyksikköä, joka vastaa ≤ 460 ng:n ED₅₀-arvon tehoa) inaktivoitua Japanin aivotulehdusviruskantaa SA₁₄₋₁₄₋₂ (tuotettu Vero-soluissa) adsorboituna alumiinihydroksidiin, hydratoitu (noin 0,25 mg Al³⁺).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Fosfaattipuskuroitu liuos, joka sisältää natriumkloridia, kaliumdivetyfosfaattia, dinatriumvetyfosfaattia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.
0,5 ml:n kerta-annos esitäytetyssä ruiskussa.
0,5 ml:n kerta-annos esitäytetyssä ruiskussa + 1 neula.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.
Ravista hyvin tasaisen suspension aikaansaamiseksi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa injisoida suonensisäisesti.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C)

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä paikallisten määräysten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

Valkoinen kalvo, jossa ei ole painettua tekstiä.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetyn ruiskun etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IXIARO-injektioneste, suspensio
Japanin aivotulehdusrokote
Lihakseen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IXIARO-injektioneste, suspensio

Rokote Japanin aivotulehdusta vastaan (inaktivoitu, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Sinä ja lapsesi voitte tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle ja/tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IXIARO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ja/tai lapsesi saa IXIAROA
3. Miten IXIAROA käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IXIARON säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IXIARO on ja mihin sitä käytetään

IXIARO on Japanin aivotulehdukselta suojaava rokote.

Rokote saa elimistön tuottamaan itse suojaa (vasta-aineita) tätä sairautta varten.

IXIAROA käytetään ehkäisemään Japanin aivotulehdusviruksen (JEV) aiheuttamaa infektiota. Virusta tavataan pääsääntöisesti Aasiassa. Se tarttuu ihmiseen infektoitunutta eläintä (esimerkiksi sikoja) pistäneiden hyönteisten pistosta. Monille tartunnan saaneille ihmisille tulee lieviä oireita tai niitä ei tule lainkaan. Vakavammin sairastuvilla ihmisillä Japanin aivotulehdus alkaa yleensä flunssan kaltaisella sairaudella, jossa ilmenee kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentamista. Sairauden varhaisessa vaiheessa esiintyy myös sekavuutta ja levottomuutta.

IXIAROA tulee antaa vain aikuisille, nuorille, lapsille ja 2 kuukautta täyttäneille imeväisille, jotka matkustavat maihin, joissa JE-virusta esiintyy endeemisenä, tai jotka ovat vaarassa saada tartunnan työnsä kautta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat ja/tai lapsesi saa IXIAROA

Älä käytä IXIAROA

- Jos sinä ja/tai lapsesi olette allergisia vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulle ja/tai lapsellesi on tullut allerginen reaktio saatuanne edellisen IXIARO-annoksen. Allergisen reaktion merkkejä voivat olla kutiava ihottuma, hengenahdistus sekä kasvojen ja kielen turvotus.
- Jos sinä ja/tai lapsesi olette sairaana ja teillä on korkea kuume. Siinä tapauksessa lääkäri lykkää rokotteen antamista.

Varoitukset ja varotoimet

IXIAROA ei saa pistää verisuoneen.

Primaari-immunisaatio tulisi olla hankittuna vähintään viikkoa ennen mahdollista altistumista Japanin aivotulehdusta aiheuttavalle virukselle.

Kerro lääkärille,

- Jos sinulla ja/tai lapsellasi on ollut terveydellisiä ongelmia minkä tahansa aikaisemmin saamanne rokotteen jälkeen.
- Jos sinulla ja/tai lapsellasi on jokin allergia.
- Jos sinulla ja/tai lapsellasi on verenvuototauti (sairaus, jonka takia sinä ja/tai lapsesi vuodate verta tavallista enemmän) tai jos sinulla ja/tai lapsellasi on havaittu verihituleiden määrän vähenemistä, minkä vuoksi verenvuodon tai mustelmien (trombosytopenia) riski on kohonnut.
- Jos lapsesi on alle 2 kuukauden ikäinen, sillä IXIARO ei ole tutkittu alle 2 kuukauden ikäisillä.
- Jos sinun tai lapsesi immuunijärjestelmä ei toimi kunnolla (immuunipuutos) tai jos sinä ja/tai lapsesi käytätte immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä (esimerkiksi kortisonia tai syöpälääkkeitä).

Lääkäri keskustelee kanssasi IXIARON käyttämiseen liittyvistä mahdollisista riskeistä ja hyödyistä.

Huomaa, että

- IXIARO ei voi aiheuttaa sitä sairautta, jolta se suojaa
- IXIARO ei suojaa muiden kuin Japanin aivotulehdusviruksen aiheuttamilta infektioilta
- kuten muutkaan rokotteet, IXIARO-rokotukseen ei välttämättä aina suojaa sairaudelta
- sinun tulee huolehtia riittävästä varotoimenpiteistä hyönteisten puremia vastaan (asianmukainen vaatus, hyönteiskarkotteiden ja -verkkojen käyttö) myös IXIARO-rokotteen saamisen jälkeen

Muut lääkevalmisteet ja IXIARO

Ihmisillä tehty lääkkeiden tehokkuutta ja turvallisuutta käsittelevät tutkimukset (kliininen tutkimus) ovat osoittaneet, että IXIAROA voidaan käyttää samanaikaisesti kuin hepatiitti A -rokotetta ja rabiesrokotetta.

Kerro lääkärille, jos sinä ja/tai lapsesi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai jos olette hiljattain saaneet jonkin muun rokotteen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

IXIARON käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla on vain vähän tietoja.

Varotoimenä IXIARON käyttöä raskauden tai imetyksen aikana tulee välttää.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän rokotteen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

IXIAROLLA ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

IXIARO sisältää kaliumia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per 0,5 ml yksittäinen annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton” ja alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,5 ml yksittäinen annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Tämä tuote saattaa sisältää jäännöksiä natriummetabisulfiitista, joka on havaitsemisrajan alapuolella.

3. Miten IXIAROA käytetään

Suosittelun annostus aikuisille, nuorille ja 3 vuotta täyttäneille lapsille on kaikkiaan kaksi 0,5 ml:n rokoteannosta:

- Ensimmäinen ruiske annetaan päivänä 0.
- Toinen ruiske annetaan 28 päivää ensimmäisen ruiskeen jälkeen (päivänä 28).

18 – ≤ 65-vuotiaat aikuiset voidaan rokottaa myös seuraavasti:

- Ensimmäinen ruiske annetaan päivänä 0.
- Toinen ruiske annetaan 7 päivää ensimmäisen ruiskeen jälkeen (päivänä 7).

2 kuukautta täyttäneet mutta alle 3-vuotiaat lapset

Suosittelut annostukset 2 kuukautta täyttäneille mutta alle 3-vuotiaille lapsille on kaikkiaan kaksi 0,25 ml:n rokoteannosta:

- Ensimmäinen ruiske annetaan päivänä 0.
- Toinen ruiske annetaan 28 päivää ensimmäisen ruiskeen jälkeen (päivänä 28).

Tämän pakkausselosteen lopussa on ohjeet 0,25 ml:n annoksen valmistamiseen.

Huolehdi siitä, että sinä ja/tai lapsesi saatte kaksi ruisketta sisältävän rokotussarjan kokonaan. Toinen ruiske olisi annettava vähintään viikkoa ennen kuin sinulla ja/tai lapsellasi on riski altistua JE-virukselle. Jos ette saa sitä, teillä ei ehkä ole täydellistä suojaa sairautta vastaan.

Aikuisille, nuorille, lapsille ja yli 1-vuotiaille sylilapsille voidaan antaa tehosteannos toisen vuoden (ts. 12–24 kuukauden) kuluessa suositellun perusrokotuksen ensimmäisen annoksen jälkeen. Aikuisille voidaan antaa toinen tehosteannos 10 vuoden kuluttua ensimmäisestä tehosteannoksesta. Iäkkäille henkilöille (>65 – vuotiaille) ensimmäisen tehosteannoksen voi antaa aikaisemmin. Lääkärisi päättää tehosteannosten tarpeesta ja ajankohdasta.

Annostelu

Lääkäri tai hoitaja antaa IXIARO-ruiskeen olkavarren lihakseen (hartialihakseen). Sitä ei saa pistää verisuoneen. Jos sinä ja/tai lapsesi sairastatte verenvuototautia, lääkäri voi antaa ruiskeen ihon alle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos unohtat ottaa IXIARO-rokotteen

Jos suunniteltu ruiske jää väliin, ota yhteyttä lääkäriin ja sovi uusi aika toiselle ruiskeelle.

Ilman toista ruisketta sinulla ja/tai lapsellasi ei ole riittävä suojaa sairautta vastaan. Tutkimustiedot ovat osoittaneet, että toinen ruiske voidaan antaa viimeistään 11 kuukauden kuluttua ensimmäisestä ruiskeesta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimpia näistä haittavaikutuksista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset ilmenevät yleensä rokotteen antamista seuraavien kolmen päivän aikana. Ne ovat tavallisesti lieviä ja häviävät muutaman päivän kuluessa.

Hyvin yleinen (yli 1 käyttäjällä kymmenestä):

päänsärky, lihaskipu, pistoskohdan kipu ja arkuus sekä väsymys, uupumus

Yleinen (1–10 käyttäjällä sadasta):

pahoinvointi, influenssan kaltainen sairaus, kuume, muut pistoskohdan reaktiot (kuten punoitus, kovettuminen, turvotus, kutina)

Melko harvinainen (1–10 käyttäjällä tuhannesta):

oksentelu, ihottuma, imusolmukkeiden muutokset, migreeni (jyskyttävä päänsärky, johon liittyy usein pahoinvointia, oksentelua ja valonarkuutta), heitehuimaus, huimaus (pyöräyttävä tunne), ripuli, vatsakipu, kutina, vilunväristykset, yleinen huonovointisuus, luu- ja lihasjäykkyys, nivelsärky, heikkous, epänormaalit tulokset maksakokeista (suurentuneet maksaentsyymiarvot)

Harvinainen (1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys, hengenahdistus, epänormaali tunne iholla (esimerkiksi pistelyn tunne), nokkosihottuma, ihon punoitus, jalka- tai käsikipu, verihituleiden niukkuus, hermotulehdus, raajan turvotus ja nilkan turvotus, makuhäiriöt, silmäluomen turvotus sekä pyörtyminen

Muut haittavaikutukset 2 kuukautta täyttäneillä mutta alle 3-vuotiaille lapsilla

Kaksi kuukautta täyttäneillä mutta alle 3-vuotiailla lapsilla on havaittu seuraavia haittavaikutuksia useammin kuin 3 vuotta täyttäneillä mutta alle 12-vuotiailla lapsilla, nuorilla ja aikuisilla:

Hyvin yleinen: kuume (28,9 %), ripuli (11,8 %), influenssan kaltainen sairaus (11,2 %), ärtyisyys (11,0 %)

Yleinen: ruokahaluttomuus, oksentelu, ihottuma

Melko harvinainen: yskä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IXIAROn säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän <EXP> jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytys jääkaapissa (2 °C - 8 °C)
- Ei saa jäätyä. Jos rokote jäätyy, sitä ei pidä käyttää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IXIARO sisältää

1 annos (0,5 ml) IXIAROA sisältää:

6 AU³ Japanin aivotulehdusviruskantaa SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktivoitu)^{1,2}, joka vastaa ≤ 460 ng:n ED₅₀-arvon tehoa.

¹ tuotettu Vero-soluissa

² adsorboitu alumiinihydroksidiin, hydratoitu (noin 0,25 milligrammaa Al³⁺)

³ antigeeniyksikköä

Tämä rokote sisältää alumiinihydroksidia adjuvanttina.

Muut aineet ovat natriumkloridi, kaliumdivetyfostaatti, dinatriumvetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (pakkauskoot)

IXIARO on injektioneste (0,5 ml lasiruiskussa, erillisen neulan kanssa tai ilman sitä, yhden annoksen pakkauskoko).

IXIARO on valkoista, hieman maitomaista steriiliä suspensiota, josta tulee ravistamalla tasaista.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wien

Itävalta
Sähköpostiosoite: infoixiaro@valneva.com

Valmistaja
Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road
Livingston EH53 0TG
Yhdistynyt kuningaskunta

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

Jos haluat lisätietoja tästä lääkevalmisteesta, ota yhteyttä sen myyntiluvan haltijaan seuraavan sähköpostiosoitteeseen kautta:
infoixiaro@valneva.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja siitä tulee antaa rokote vain yhdelle henkilölle. Esitäytetty ruisku on käyttövalmis. Jos pakkauksessa ei ole neulaa, käytä steriiliä neulaa.

Älä käytä rokotetta, jos suojakalvo ei ole ehjä tai jos pakkaus on vaurioitunut.

Rokotteen säilytyksen aikana siinä voidaan havaita valkoista hienojakoista sakkaa ja kirkas, väritön supernatantti.

Ravista ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta saat aikaan valkoisen, samean, homogeenisen suspension. Älä käytä tuotetta, jos siinä on ravistamisen jälkeen hiukkasia, jos se vaikuttaa värjäytyneeltä tai jos ruisku näyttää vialliselta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tietoa 0,5 ml:n IXIARO-annoksen antamisesta 3 vuotta täyttäneille

Antaessasi koko 0,5 ml:n annoksen toimi seuraavasti:

1. Ravista ruiskua, niin että saat homogeenisen suspension.
2. Irrota korkki ruiskun kärjestä kiertämällä korkkia varovasti. Älä yritä napsauttaa tai vetää korkkia irti, sillä ruisku saattaa vaurioitua.
3. Kiinnitä neula esitäytettyyn ruiskuun.

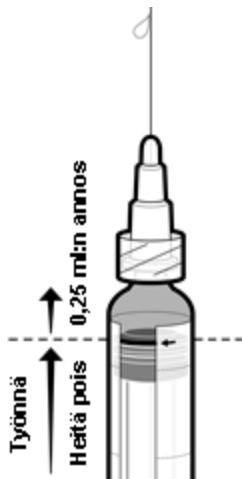
Tietoa 0,25 ml:n IXIARO-annoksen valmistamisesta annettavaksi alle 3-vuotiaille

Antaessasi 0,25 ml:n annoksen vähintään 2 kuukauden mutta alle 3 vuoden ikäiselle lapselle, toimi seuraavasti:

1. Ravista ruiskua, niin että saat homogeenisen suspension.

2. Irrota korkki ruiskun kärjestä kiertämällä korkkia varovasti. Älä yritä napsauttaa tai vetää korkkia irti, sillä ruisku saattaa vaurioitua.
3. Kiinnitä neula esitäytettyyn ruiskuun.
4. Pidä ruiskua pystyasennossa.
5. Poista ylimääräinen suspensio työntämällä männän pysäytin ruiskun säiliön punaisen viivan reunaan asti, joka on merkitty punaisella nuolella (ks. kuvaa 1)*.
6. Kiinnitä ruiskuun uusi, steriili neula ennen jäljelle jääneen suspension injisointia.

*Jos työntät männän pysäyttimen punaisen viivan ohi, jäljellä ei enää välttämättä ole 0,25 ml:n annosta, ja on syytä ottaa käyttöön uusi ruisku.



Kuva 1:
Valmistelut
ennen 0,25 ml:n
annoksen
antamista