

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IXIARO injekčná suspenzia
Vakcína proti japonskej encefalitíde (inaktivovaná, adsorbovaná)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 dávka (0,5 ml) lieku IXIARO obsahuje:
Vírus japonskej encefalitídy kmeňa SA₁₄-14-2 (inaktivovaný)^{1,2} 6 AU³
zodpovedajúcich účinnosti ≤ 460 ng ED₅₀

¹ produkovaný vo Vero bunkách

² adsorbovaný na hydroxide hlinitom, hydratovaný (približne 0,25 miligramov Al³⁺)

³ jednotiek antigénu

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke s objemom 0,5 ml, t.j. v podstate „neobsahuje draslík“ a menej ako 1mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke s objemom 0,5 ml, teda v podstate „neobsahuje sodík“. Tento liek môže obsahovať stopy zvyškového disiričitanu sodného pod limitom detekcie.

Fyziologický roztok 0,0067 M (v PO₄) pufovaný fosfátom má nasledujúce fyziologické zloženie:

NaCl – 9mg/mL

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia.

Číra tekutina s bielym precipitátom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IXIARO je indikovaný na aktívnu imunizáciu dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku 2 a viac mesiacov proti japonskej encefalitíde.

IXIARO sa má používať u osôb, u ktorých sa predpokladá expozícia počas cestovania alebo pri plnení pracovných povinností.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí jedinci (18 až ≤ 65 rokov)

Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúcej bežnej schémy:

Prvá dávka v deň 0.

Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke.

Zrýchlená schéma

Osoby vo veku 18 až ≤ 65 rokov môžu byť očkované podľa nasledujúcej zrýchlenej schémy:

Prvá dávka v 0. deň.

Druhá dávka: 7 dní po prvej dávke.

Pri oboch schémach sa má primárna imunizácia ukončiť aspoň týždeň pred možným vystavením vírusu japonskej encefalitídy (JEV) (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku vakcíny IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

Ak primárna imunizácia dvoma injekciami nie je dokončená, nemusí byť dosiahnutá úplná ochrana pred ochorením. Existujú údaje o tom, že druhá injekcia podaná do 11 mesiacov po prvej dávke má za následok vysoké miery sérokonverzie (pozri časť 5.1).

Posilňovacia dávka

Posilňovacia dávka (tretia dávka) by sa mala podať v priebehu druhého roka (t. j. 12 – 24 mesiacov) po primárnej imunizácii, pred potenciálnym opätovným vystavením JEV.

Osoby, u ktorých pretrváva riziko nakazenia japonskou encefalitídou (laboratórny personál alebo osoby žijúce v endemických oblastiach) by mali dostať posilňovaciu dávku za 12 mesiacov po primárnej imunizácii (pozri časť 5.1). Dlhodobé údaje o séroprotekcii po prvej posilňovacej dávke podanej 12 – 24 mesiacov po primárnej imunizácii naznačujú, že 10 rokov po prvej posilňovacej dávke, pred potenciálnym vystavením JEV, by sa mala podať druhá posilňovacia dávka.

Staršie osoby (> 65 rokov)

Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúcej bežnej schémy:

Prvá dávka v deň 0.

Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke.

Primárna imunizácia sa má ukončiť aspoň týždeň pred možným vystavením vírusu japonskej encefalitídy (JEV) (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku vakcíny IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

Ak primárna imunizácia dvoma injekciami nie je dokončená, nemusí byť dosiahnutá úplná ochrana pred ochorením. Existujú údaje o tom, že druhá injekcia podaná do 11 mesiacov po prvej dávke má za následok vysoké miery sérokonverzie (pozri časť 5.1).

Posilňovacia dávka

Tak ako pri mnohých vakcínach, imunitná odpoveď na vakcínu IXARIO je u starších osôb nižšia ako u mladších dospelých. U starších osôb je doba trvania ochrany neistá, preto sa má pred ďalším vystavením vírusu JE zvážiť posilňovacia (tretia) dávka. Informácie o dlhodobej séroprotekcii po posilňovacej dávke nie sú známe.

Pediatrická populácia

Deti a dospelávajúci od 3 rokov do < 18 rokov

Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúceho rozpisu:

Prvá dávka v deň 0.

Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke.

Deti od 2 mesiacov do < 3 rokov

Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,25 ml, podľa nasledujúceho rozpisu:

Prvá dávka v deň 0.

Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke.

Pozri časť 6.6, kde sú uvedené pokyny k príprave dávky 0,25 ml pre deti vo veku od 2 mesiacov do < 3 rokov.

Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku vakcíny IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

Posilňovacia dávka (deti a dospelí)

Posilňovacia dávka (tretia dávka) by sa mala podať v priebehu druhého roka (t. j. 12 – 24 mesiacov) po primárnej imunizácii, pred potenciálnym opätovným vystavením JEV.

Deti a dospelí, u ktorých pretrváva riziko nakazenia japonskou encefalitídou (osoby žijúce v endemických oblastiach) by mali dostať posilňovaciu dávku za 12 mesiacov po primárnej imunizácii (pozri časť 5.1).

Deti a dospelí od 3 do < 18 rokov by mali dostať jednu 0,5 ml posilňovaciu dávku.

Deti od 14 mesiacov do < 3 rokov by mali dostať jednu 0,25 ml posilňovaciu dávku.

Pokyny k príprave 0,25 ml dávky pre deti vo veku od 2 mesiacov do < 3 rokov sú uvedené v časti 6.6.

U detí nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o séroprotekcii viac ako dva roky po prvej posilňovacej dávke podanej 1 rok po primárnej imunizácii.

Deti do 2 mesiacov

Bezpečnosť a účinnosť vakcíny IXIARO u detí mladších ako 2 mesiace nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Vakcína sa musí podávať intramuskulárnou injekciou do deltového svalu. U dojčiat sa ako miesto vpichu môže použiť anterolaterálna časť stehna. IXIARO sa nikdy nesmie podať intravaskulárne.

Ak sa IXIARO podáva súbežne s inými injekčne aplikovanými vakcínami, majú sa podávať samostatnými striekačkami do protiahlých miest.

Vo výnimočných prípadoch sa IXIARO môže podať podkožne pacientom s trombocytopéniou alebo poruchami krvácania, keďže po vnútro svalovom podaní môže dôjsť ku krvácaniu. Podkožné podanie by mohlo viesť k nedostatočnej odozve na očkovanie (pozri časť 4.4). Je však potrebné poznamenať, že neexistujú žiadne údaje o klinickej účinnosti, ktoré by podporovali subkutánne podanie vakcíny .

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na reziduá protamín- sulfátu, formaldehydu, hovädzieho sérového albumínu, DNA hostiteľskej bunky, disiričitanu sodného (pozri časť 2), bielkoviny hostiteľskej bunky.

Osobám, u ktorých sa po prijatí prvej dávky vakcíny prejavia reakcie z precitlivenosti, sa nesmie podať druhá dávka.

U osôb s akútnym ťažkým horúčkovitým stavom sa podanie musí odložiť.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologických liekov, je potrebné jasne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

Podobne ako pri všetkých injekčných vakcínach, vždy musí byť k dispozícii vhodná lekárska liečba a dohľad na ošetrovanie ojedinelých prípadov anafylaktických reakcií po podaní vakcíny.

IXIARO sa za žiadnych okolností nesmie podať intravaskulárne.

Ako pri každej inej vakcíne nemusí očkovanie vakcínou IXIARO viesť k ochrane vo všetkých prípadoch. IXIARO nechráni pred encefalitídou spôsobenou inými mikroorganizmami.

Rovnako ako iné intramuskulárne injekcie sa ani táto vakcína nesmie podávať vnútrošvalovo osobám s trombocytopéniou, hemofíliou alebo inými poruchami krvácania (pozri časť 4.2).

U dospelých bola pri použití bežnej schémy po 10. dňoch od prvej i.m. vakcinácie pozorovaná miera sérokonverzie 29,4 % a jeden týždeň po druhej i.m. vakcinácii bola 97,3 %. Po imunizácii podľa zrýchlenej schémy bola po 7 dňoch po druhej i.m. vakcinácii pozorovaná miera sérokonverzie 99 %.

Primárna imunizácia sa preto musí vykonať najmenej týždeň pred možnou expozíciou vírusu japonskej encefalitídy (JEV).

Ochrana pred japonskou encefalitídou nie je do podania druhej dávky zaistená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podanie vakcíny IXIARO s inými vakcínami:

Súbežné podanie vakcíny IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti hepatitíde A a inaktivovanou vakcínou proti besnote podľa dvoch rozličných schém bolo vyhodnotené v klinických štúdiách. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu imunitnej odpovede na vakcínu proti vírusu japonskej encefalitídy (JEV), ani na vakcínu proti hepatitíde A a ani proti besnote (pozri časť 5.1).

Bezpečnostné profily vakcíny IXIARIO a ostatných skúmaných vakcín neboli pri súbežnom podaní ovplyvnené.

U pacientov dostávajúcich imunosupresívnu liečbu alebo u pacientov s imunitnou nedostatočnosťou sa nemusí dosiahnuť adekvátne imunitná odpoveď.

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití vakcíny IXIARO u gravidných žien.

Zo štúdií na zvieratách sa zistili nálezy nejasného klinického významu (pozri časť 5.3).

Počas gravidity sa treba preventívne vyhnúť použitiu vakcíny IXIARO.

Dojčenie

Nie je známe, či sa IXIARO vylučuje do ľudského mlieka.

Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov, resp. dojčatá, keďže systemické vystavenie dojčiacej ženy vakcíne IXIARO je zanedbateľné. Vzhľadom na chýbanie údajov a z preventívnych dôvodov sa však použitie vakcíny IXIARO počas dojčenia neodporúča.

Fertilita

Štúdia na potkanoch nepreukázala žiadne účinky na reprodukciu samičiek, hmotnosť plodu, prežívanie a vývoj mláďaťa súvisiace s vakcínou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IXIARO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť vakcíny IXIARO sa posudzovala v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách na 5 021 zdravých dospelých jedincoch (z neendemických krajín) a 1 559 deťoch a dospievajúcich (najmä z endemických krajín).

U približne 40 % liečených účastníkov štúdií sa prejavili systémové nežiaduce reakcie a u približne 54 % sa prejavili reakcie na mieste vpichu. Obvykle nastanú v prvých troch dňoch po očkovaní, zvyčajne sú mierne a po niekoľkých dňoch vymiznú. Medzi prvou a druhou dávkou alebo po posilňovacej dávke sa u dospelých nepozorovalo žiadne zvýšenie počtu nežiaducich reakcií.

Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami u dospelých boli bolesť hlavy (20% osôb), myalgia (13%), bolesť v mieste podania injekcie (33%), citlivosť v mieste podania (33%) a únava (12,9 %).

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u detí a dospievajúcich boli pyrexia, hnačka, choroba podobná chrípke, podráždenosť, bolesť v mieste podania injekcie, citlivosť v mieste podania a začervenanie v mieste podania (pozri tabuľku 1).

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa nasledujúcich frekvencií:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

Populácia dospelých a starších dospelých (> 65 rokov)

Poruchy krvného a lymfatického systému

Menej časté: lymfadenopatia

Zriedkavé: trombocytopenia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy

Menej časté: migréna, závrat

Zriedkavé: parestézia, neuritída, zmenené vnímanie chuti (dysgeuzia), synkopa*

Poruchy oka

Zriedkavé: opuch očného viečka

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie, tachykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: dyspnoe

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Časté: nevoľnosť

Menej časté: vracanie, hnačka, bolesť brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka, pruritus, hyperhidróza

Zriedkavé: urtikária, erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: myalgia

Menej časté: muskuloskeletálna strnulosť, artralgia

Zriedkavé: bolesť v končatinách

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: bolesť v mieste aplikácie, citlivosť v mieste aplikácie, únava
 Časté: ochorenie podobná chrípke, pyrexia, iné reakcie v mieste aplikácie, napr. začervenanie, stvrdnutie, opuch, svrbenie)
 Menej časté: triaška, nevoľnosť, asténia
 Zriedkavé: periférny edém

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšenie pečeneových enzýmov

*hlásené taktiež zo skúseností po uvedení na trh

Pediatrická populácia (2 mesiace až <18 rokov)

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich účinkov pozorovaných u detí, ktoré dostali dávku 0,25 ml (vo veku od 2 mesiacov do < 3 rokov), a u detí a dospelých, ktorí dostali dávku 0,5 ml (3 roky až < 18 rokov)

| Trieda orgánového systému Preferovaný termín | Frekvencia nežiaducich účinkov (%) podľa dávky/veku | |
|---|---|-------------------------------------|
| | 0,25 ml N = 783 2 mesiace až <3 roky | 0,5 ml N = 628 3 až <18 rokov |
| Poruchy krvného a lymfatického systému | | |
| Lymfadenopatia | 0,1 | 0,0 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | |
| Znížená chuť do jedla | 8,2 | 1,9 |
| Poruchy nervového systému | | |
| Bolesť hlavy | 2,9 | 6,1 |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | |
| Kašeľ | 0,5 | 0,3 |
| Gastrointestinálne poruchy | | |
| Hnačka | 11,9 | 1,4 |
| Vracanie | 7,3 | 1,9 |
| Napínanie na vracanie | 3,9 | 1,9 |
| Bolesti brucha | 0,1 | 0,0 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | |
| Vyrážky | 6,3 | 1,4 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | | |
| Myalgia | 3,0 | 7,1 |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | |
| Pyrexia | 28,5 | 10,4 |
| Ochorenie podobné chrípke | 10,9 | 2,9 |
| Podráždenosť | 10,9 | 1,9 |
| Únava | 3,5 | 3,5 |
| Začervenanie v mieste vpichu | 10,0 | 4,1 |
| Bolesť v mieste vpichu | 6,1 | 14,1 |
| Citlivosť v mieste vpichu | 4,2 | 14,7 |
| Opuch v mieste vpichu | 3,6 | 2,2 |
| Stvrdnutie v mieste vpichu | 1,2 | 1,9 |
| Svrbenie v mieste vpichu | 0,6 | 1,6 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | |
| Zvýšené hladiny pečenej enzýmov | 0,5 | 0,2 |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne príznaky súvisiace s predávkovaním.

Pediatrická populácia:

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania v pediatrickej populácii. Náhodné podanie vakcíny IXIARO v dávke 0,5 ml u detí vo veku 1 do <3 roky nepredstavuje žiadne bezpečnostné riziko (časť 5.1.).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, vírusové vakcíny, vakcíny proti encefalitíde. ATC kód: J07BA02

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku vakcín proti japonskej encefalitíde (JE) nie je celkom známy. Štúdie na zvieratách preukázali, že vakcína spúšťa produkciu protilátok proti vírusu japonskej encefalitídy imunitným systémom, ktoré sú najčastejšie ochranné. Boli vykonané štúdie provokačnej expozície (challenge) vírusom u myši, ktoré boli liečené ľudskými antisérmi po imunizácii vakcínou IXIARO. Z týchto štúdií vyplýva, že takmer všetky myši, ktoré mali v plak-redukčnom neutralizačnom teste titer protilátok v hodnote najmenej 1:10, boli po provokačnej expozícii smrteľnou dávkou vírusu japonskej encefalitídy pre ochorením chránené.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neboli vykonané žiadne prospektívne skúšky účinnosti. Imunogenicitu vakcíny IXIARO bola skúmaná približne na 3 119 zdravých dospelých účastníkoch zahrnutých v siedmich randomizovaných kontrolovaných a v piatich nekontrolovaných skúšaní fázy 3 a na približne 550 zdravých deťoch zahrnutých v dvoch randomizovaných kontrolovaných a dvoch nekontrolovaných klinických skúšaní fázy 3.

Pivotné skúšanie imunogenicity (dospelí)

Imunogenicitu vakcíny bola posudzovaná v randomizovanej aktívne kontrolovanej multicentrickej klinickej skúške fázy 3 zaslepenej pre pozorovateľa s 867 zdravými účastníkmi a účastníčkami, ktorým bola podaná vakcína IXIARO alebo vakcína proti JEV licencovaná v USA - JE-VAX (podkožnou injekciou podľa schémy v 0., 7. a 28. deň). Koprímárnym koncovým bodom bola miera sérokonverzie (titer protilátok anti-JEV $\geq 1:10$) a priemerné geometrické titre (GMT) v 56. deň posudzované podľa neutralizačného testu redukcie plaku (PRNT) pre celú skúmanú populáciu.

Podiel účastníkov, u ktorých prebehla sérokonverzia, bol k 56. dňu veľmi podobný v oboch liečených skupinách (96,4 % v porovnaní s 93,8 % pre vakcínu IXIARO resp. vakcínu JE-VAX). Hodnota GMT sa k 56. dňu zvýšila na 243,6 pre vakcínu IXIARO a na 102,0 pre vakcínu JE-VAX. Imunitné reakcie vyvolané vakcínou IXIARO neboli menej hodnotné než reakcie vyvolané vakcínou JE-VAX (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre vakcínu IXIARO a vakcínu JE-VAX v protokolárnej populácii. Titre neutralizačných protilátok proti JEV sa merali proti kmeňu JEV SA₁₄₋₁₄₋₂.

| Miera sérokonverzie | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Časový bod | IXIARO N=365 % (n) | JE-VAX N=370 % (n) |
| Kontrola 0 (skrining) | 0 | 0 |
| Kontrola 3 (28. deň) | 54 (197) | 86,8 (321) |
| Kontrola 4 (56. deň) | 96,4 (352) | 93,8 (347) |
| Priemerný geometrický titer (podľa neutralizačného testu redukcie plaku) | | |
| Časový bod | IXIARO N=365 GMT (n) | JE-VAX N=370 GMT (n) |
| Kontrola 0 (skrining) | 5,0 (365) | 5,0 (370) |
| Kontrola 3 (28. deň) | 17,4 (363) | 76,9 (367) |
| Kontrola 4 (56. deň) | 243,6 (361) | 102,0 (364) |

Vplyv veku na imunitnú odpoveď na vakcínu IXIARO a vakcínu JE-VAX sa posudzoval v sekundárnom koncovom bode v tejto aktívne kontrolovanej štúdií, kde sa porovnávali účastníci vo veku ≥ 50 rokov (N=262, priemerný vek 59,8) s účastníkmi mladšími než 50 rokov (N=605, priemerný vek 33,9).

U účastníkov vo veku <50 rokov v porovnaní s účastníkmi ≥ 50 rokov sa v 28. a 56. deň po vakcinácii nepozoroval žiaden významný rozdiel v mierach sérokonverzie pri vakcíne IXIARO a vakcíny JE-VAX. Priemerné geometrické titry u účastníkov vo veku <50 rokov boli v 28. deň výrazne vyššie v porovnaní s účastníkmi ≥ 50 rokov v skupine, ktorá dostala vakcínu JE-VAX (80,9 versus 45,9, $p=0,0236$), ale v 56. deň nebol v tejto liečebnej skupine žiaden významný rozdiel. V skupine, ktorá dostala vakcínu IXIARO, sa neprejavili žiadne významné vplyvy veku na priemerný geometrický titer. U účastníkov vo veku <50 rokov v porovnaní s účastníkmi ≥ 50 rokov sa v 28. ani 56. v žiadnej liečebnej skupine nepozoroval žiaden významný rozdiel v mierach sérokonverzie.

Pretrvávajúce protilátok (dospelí)

Pretrvávajúce protilátok sa hodnotilo v nekontrolovanej následnej klinickej štúdií ďalšieho sledovania fázy 3 s účastníkmi, ktorí absolvovali dve pivotné štúdií a dostali najmenej jednu dávku vakcíny IXIARO. Dlhodobá imunogenicitá vakcíny IXIARO sa hodnotila v podmnožine 181 účastníkov do 24. mesiaca (populácia so zámerom liečiť, ITT) a u 152 účastníkov do 36. mesiaca po prvej vakcinácii očkovacou látkou IXIARO.

Podiely účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT v 2., 6., 12., 24. a 36. mesiaci pre cieľovú populáciu sa uvádzajú v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Podiely účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a priemerné geometrické titry (GMT) v 2., 6., 12., 24. a 36. mesiaci po očkovaní vakcínou IXIARO (populácia ITT)

| Časový bod | Podiel účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ | | GMT | |
|------------|---|-----------------------------|-------------|-----------------------------|
| | % (n/N) | 95 % interval spoľahlivosti | GMT (N) | 95 % interval spoľahlivosti |
| Mesiac 2 | 98,9 (179/181) | [96,1; 99,7] | 310,8 (181) | [268,8; 359,4] |
| Mesiac 6 | 95,0 (172/181) | [90,8; 97,4] | 83,5 (181) | [70,9; 98,4] |
| Mesiac 12 | 83,4 (151/181) | [77,3; 88,1] | 41,2 (181) | [34,4; 49,3] |
| Mesiac 24 | 81,8 (148/181) | [75,5; 86,7] | 44,3 (181) | [36,7; 53,4] |
| Mesiac 36 | 84,9 (129/152) | [78,3; 89,7] | 43,8 (152) | [36,5; 52,6] |

Pozorovaný pokles hodnoty GMT je podľa očakávania a dobre zodpovedá údajom z iných inaktivovaných vakcín proti JE.

V ďalšej otvorenej klinickej štúdií fázy 3 ďalšieho sledovania bolo hodnotené pretrvávanie protilátok do 24 mesiacov po primárnej vakcinácii. Do tejto následnej štúdie bolo zahrnutých celkovo 116 účastníkov, ktorí dostali odporúčanú primárnu dávku vakcíny IXIARO. Podiely účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ boli 82,8 % (95 % CI: 74,9, 88,6, N=116) v 6. mesiaci a 58,3 % v 12. mesiaci (95 % CI: 49,1, 66,9, N=115). V 24. mesiaci 48,3 % (95 % CI: 39,4, 57,3, N=116) účastníkov, ktorí dokončili primárnu imunizáciu, malo stále titre $PRNT_{50} \geq 1:10$. GMT u týchto účastníkov bolo v 24. mesiaci 16,2 (95 % CI: 13,8, 19,0).

Posilňovacia imunizácia (dospelí)

V nekontrolovanej, otvorenej štúdií fázy 3 bola podaná jedna posilňovacia dávka 6 μ g (0,5 ml) vakcíny IXIARO v 15. mesiaci po primárnej imunizácii. Všetkých 198 liečených účastníkov bolo zahrnutých do populácie ITT a bezpečnostnej populácie. Podiely účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT počas časového obdobia sú zhrnuté v tabuľke 4:

Tabuľka 4: Podiely účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ a GMT pred jednou 6 μ g posilňovacou dávkou a v 1., 6. a 12. mesiaci po jednej 6 μ g (0,5 ml) posilňovacej dávke podanej účastníkom v 15. mesiaci po odporúčanej primárnej imunizácii vakcínou IXIARO (populácia ITT).

| | Podiel účastníkov s $PRNT_{50} \geq 1:10$ | | GMT | |
|---|---|-------------------|-------|------------------|
| | | 95 % CI | | 95 % CI |
| Pred posilňovacou dávkou, deň 0 (n=198) | 69,2 % | [62,4 %, 75,2 %] | 22,5 | [19,0; 26,7] |
| Deň 28 (n=198) | 100,0 % | [98,1 %, 100,0 %] | 900,1 | [742,4; 1 091,3] |
| Mesiac 6 (n=197) | 98,5 % | [95,6 %, 99,5 %] | 487,4 | [390,7; 608,1] |
| Mesiac 12 (n=194) | 98,5 % | [95,6 %, 99,5 %] | 361,4 | [294,5; 443,5] |

Pretrvávanie protilátok po posilňovacej imunizácii (dospelí)

V nekontrolovanej otvorenej predĺženej následnej štúdií, pokračujúcej po vyššie popísanej štúdií s podanou posilňovacou dávkou, bolo sledovaných 67 účastníkov štúdie za účelom stanovenia titrov neutralizujúcich protilátok proti JEV približne 6 rokov po posilňovacej dávke. 96 % účastníkov štúdie (64/67) malo stále ochranné úrovne protilátok ($PRNT_{50} \geq 1:10$) a GMT 148 (95% CI: 107; 207). Na ukázanie priemerného trvania ochrany bolo použité matematické modelovanie. Na základe tohto modelu sa odhaduje, že ochrana bude trvať v priemere 14 rokov a u 75 % očkovaných osôb pretrvávajú ochranné úrovne protilátok ($PRNT_{50} \geq 1:10$) po dobu 10 rokov. Druhú posilňovaciu dávku je preto potrebné podať 10 rokov po prvej posilňovacej dávke, podanej 1 rok po primárnej imunizácii, pred potenciálnym vystavením JEV.

Zrýchlený plán imunizácie (dospelí)

Imunogenicitu IXIARO podávaného podľa zrýchleného očkovacieho plánu bola hodnotená v randomizovanej, pre pozorovateľa zaslepenej štúdií fázy 3. Celkovo 217 účastníkov vo veku 18 až \leq 65 rokov dostalo IXIARO spolu s inaktivovanou vakcínou proti besnote (Rabipur) podľa zrýchleného plánu imunizácie v 0. deň a 7. deň a 56 jedincov dostalo IXIARO samotné podľa bežného očkovacieho plánu v 0. deň a 28. deň. Podiel účastníkov, u ktorých prebehla sérokonverzia do 7 a 28 dní po poslednej imunizácii bol podobný pri oboch plánoch. Miery sérokonverzie a titre protilátok takisto ostali pri oboch plánoch porovnateľne vysoké do 12 mesiacov po prvej imunizácii (tabuľka 5).

Zrýchlený plán bol testovaný pri súbežnom podaní vakcíny IXIARO a Rabipur, no môže sa použiť aj pri podaní samotnej vakcíny IXIARO, keďže medzi týmito dvomi vakcínami sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie imunitnej odpovede (pozri časť 4.5).

Tabuľka 5: Miery sérokonverzie a GMT pre anti-JEV neutralizačné protilátky v 0., 14., 21., 35., 56. a 365. deň po imunizácii vakcínou IXIARO a inaktivovanou vakcínou proti besnote podľa zrýchleného plánu a samotnou vakcínou IXIARO pri bežnom pláne (populácia podľa protokolu)

| | Miera sérokonverzie (Podiel účastníkov PRNT ₅₀ ≥1:10) | | GMT (neutralizačný test redukcie plaku) | |
|------------------|---|-------------------------|--|-------------------------|
| | Zrýchlený plán % (n/N) | Bežný plán % (n/N) | Zrýchlený plán (N) | Bežný plán (N) |
| Očkovacia schéma | IXIARO 0., 7. deň Rabipur 0., 3., 7. deň | IXIARO 0., 28. deň - | IXIARO 0., 7. deň Rabipur 0., 3., 7. deň | IXIARO 0., 28. deň - |
| 0. deň | 6 (13/215) | 9 (5/55) | 5,63 (215) | 5,73 (55) |
| 14. deň | 99 (206/209) | NA | 715 (209) | NA |
| 21. deň | 100 (207/208) | NA | 1255 (208) | NA |
| 35. deň | 99 (203/206) | 100 (47/47) | 690 (206) | 376 (47) |
| 56. deň | 98 (200/204) | 100 (49/49) | 372 (204) | 337 (49) |
| 365. deň | 94 (188/199) | 88 (42/48) | 117 (199) | 39 (48) |

NA= neaplikovateľné

Neúplná primárna imunizácia (dospelí)

Imunogenicitu posilňovacích dávok bola takisto hodnotená v štúdiu skúmajúcej pretrvávanie imunity po rozličných primárnych imunizačných režimoch (2x6 µg: N=116, 1x12 µg: N=116 alebo 1x6 µg: N=117). Jediná posilňovacia dávka 6 µg (0,5 ml) bola podaná v 11. alebo 23. mesiaci po prvej dávke tým účastníkom, ktorí boli určení ako séronegatívni (titre PRNT₅₀ < 1:10) v 6. a/alebo 12. mesiaci po primárnej imunizácii. Výsledky naznačujú, že druhá injekcia z primárnej imunizačnej série môže byť podaná do 11 mesiacov po prvej dávke. Imunitné odpovede na ďalšie dávky v rozličných časových obdobiach po úplnej alebo neúplnej primárnej imunizácii sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: SCR a GMT v štyroch týždňoch po jedinej 6 µg posilňovacej dávke podanej účastníkom s PRNT₅₀ < 1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 znamená, že účastník už nie je chránený protilátkami) v 11. alebo 23. mesiaci po odporúčanej primárnej imunizácii (2x6 µg) alebo nekompletnej (1x6 µg) primárnej imunizácii vakcínou IXIARO (populácia ITT).

| | (n/N) | SCR | GMT | [95 % CI] |
|---|----------|-------|---------|------------------|
| Posilňovacia dávka po odporúčanej primárnej imunizácii (2x6 µg) | | | | |
| Posilňovacia dávka v mesiaci 11 | (17/17) | 100 % | 673,6 | [378,7; 1198,2] |
| Posilňovacia dávka v mesiaci 23 | (27/27) | 100 % | 2 536,7 | [1467,7; 4384,4] |
| Posilňovacia dávka po neúplnej primárnej imunizácii (1x6 µg) | | | | |
| Druhá dávka v mesiaci 11 | (99/100) | 99 % | 504,3 | [367,3; 692,3] |
| Druhá dávka v mesiaci 23 | (5/5) | 100 % | 571,4 | [88,2; 3 702,9] |

Súbežné použitie (dospelí)

Súbežné podanie vakcíny IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti vírusu hepatitídy A (HAV) (HAVRIX 1440) bolo skúmané v jednej klinickej štúdiu. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu imunitnej odpovede na vírus JE, respektíve vírus HAV. Preukázalo sa, že súbežné podanie vakcíny IXIARO a inaktivovanej vakcíny proti

hepatitíde A nie je horšie než samostatné vakcinácie z hľadiska hodnoty GMT neutralizačnej protilátky anti-JEV a protilátky proti HAV a z hľadiska miery sérokonverzie pre oba typy protilátok (tabuľka 7).

Tabuľka 7: Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer neutralizačnej protilátky anti-JEV v 56. deň a miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer protilátky proti HAV v 28. deň v populácii podľa protokolu

| Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre neutralizačnú protilátku anti-JEV v 56. deň | | | |
|---|------------------|-------|----------------|
| | % s hodnotou SCR | GMT | 95% CI |
| Skupina C: IXIARO + HAVRIX1440 | 100,0 | 202,7 | [153,7; 261,2] |
| Skupina A: IXIARO + Placebo | 98,2 | 192,2 | [147,9; 249,8] |
| Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre protilátku proti HAV v 28. deň | | | |
| | % s hodnotou SCR | GMT | 95% CI |
| Skupina C: IXIARO + HAVRIX 1440 | 100,0 | 150,0 | [111,7; 202,3] |
| Skupina B: HAVRIX + Placebo | 96,2 | 124,0 | [91,4; 168,2] |

Súbežné podanie lieku IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti besnote (Rabipur):

Súbežné podanie vakcíny IXIARO a vakcíny Rabipur sa pozorovalo u dospelých vo veku 18 až ≤ 65 rokov v štúdiu zaslepanej pre pozorovateľa fázy 3 v porovnaní sa samotným očkovaním podľa bežného plánu. Nepozoroval sa žiadny vplyv z hľadiska priemerného geometrického titra (GMT) a mier sérokonverzie pre neutralizačnú JEV protilátku (tabuľka 8). Takisto sa nepozoroval vplyv na imunitnú odpoveď na Rabipur.

Tabuľka 8: Miery sérokonverzie (podiel účastníkov s PRNT₅₀ ≥ 1:10) a GMT (neutralizačný test redukcie plaku) pre neutralizačnú protilátku anti-JEV po podaní vakcíny IXIARO a vakcíny Rabipur podľa bežného plánu, populácia podľa protokolu

| Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer pre JEV neutralizačnú protilátku v 56. deň | | |
|--|------------------|--------------------------|
| | SCR [%] (n/N) | GMT [95 % CI] (N) |
| IXIARO + Rabipur | 100 (157/157) | 299 [254 - 352] (157) |
| IXIARO | 100 (49/49) | 337 [252 - 451] (49) |

Očkovacie plány: IXIARO: 0./28.deň , Rabipur: 0./7./28. deň.

Imunogenicita u starších osôb (> 65 rokov)

Imunogenicita vakcíny IXIARO bola hodnotená v otvorenej, nekontrolovanej štúdiu u 200 zdravých, starších osôb vo veku > 65 až 83 rokov, vrátane účastníkov so stabilnými základnými ochoreniami, ako napr. hypercholesterolémia, hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie alebo diabetes mellitus nezávislý od inzulínu. JEV neutralizačné protilátky boli stanovené 42 dni po druhej dávke primárnej série (70. deň). Z hľadiska mier sérokonverzie (percento účastníkov s PRNT₅₀ titrom ≥ 1:10) a priemerných geometrických titrov majú staršie osoby slabšiu imunitnú odpoveď v porovnaní s mladšími dospelými a deťmi (tabuľka 9).

Tabuľka 9: Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer JEV neutralizačnej protilátky na 70. deň v populácii, ktorá mala podstúpiť liečbu („intent-to-treat“), celkovej populácii štúdie a stratifikovanej podľa veku

| Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer pre JEV neutralizačnú protilátku v 70. deň |
|--|
|--|

| | n / N | SCR | GMT | 95 % CI |
|----------------------------------|---------|--------|------|------------|
| Celková populácia štúdie | 128/197 | 65 % | 37 | 29,2; 47,8 |
| Veková skupina > 65 - < 75 rokov | 113/173 | 65,3 % | 37,2 | 28,6; 48,3 |
| Veková skupina ≥ 75 rokov | 15/23 | 65,2 % | 42,2 | 19,2; 92,7 |

Pediatrická populácia

V štúdií fázy 2 na zdravých indických batol'atách vo veku ≥1 rok až <3 roky, sa 24 detí podrobilo vakcinácii pomocou 0,25 ml vakcíny IXIARO (licencovaná dávka pre túto vekovú skupinu) a 24 detí dostalo dospelú dávku 0,5 ml. Údaje sú obmedzené, ale v bezpečnostnom profile neboli v tejto vekovej skupine žiadne rozdiely medzi dávkou 0,25 ml a 0,5 ml.

Imunogenita a bezpečnosť vakcíny IXIARO u detí a dospelých z krajiny endemického výskytu JEV

Bezpečnosť a imunogenita vakcíny IXIARO sa hodnotili v randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdií vykonanej na Filipínach, kde sa JEV vyskytuje endemicky. Bezpečnostný profil vakcíny IXIARO sa porovnával s kontrolnými vakcínami Havrix (vakcína proti hepatitíde A, pediatrická formulácia 720 ELISA jednotiek/0,5 ml) a Prevenar (pneumokoková 7-valentná konjugovaná vakcína [difterická bielkovina CRM197]).

Hodnotenie imunogenicity sa vykonalo v podmnožine študijnej populácie a jeho súčasťou bolo stanovenie miery sérokonverzie (SCR) definovanej ako titer protilátok neutralizujúci JEV ≥1:10, časť účastníkov dosiahla minimálne štvornásobný nárast titrov protilátok a priemerný geometrický titer (GMT) v 56. deň a v 7. mesiaci, podľa dávky a vekovej skupiny. Imunologické reakcie získané pomocou vakcíny IXIARO sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Miery sérokonverzie, miery účastníkov s minimálne 4-násobným nárastom titrov protilátok neutralizujúcich JEV a priemernými geometrickými titrami na začiatku štúdie, v 56. deň a v 7. mesiaci, stratifikované podľa vekovej skupiny, ITT populácia (so zámerom liečby)

| Dávka vakcíny | 0,25 ml | | | 0,5 ml | |
|---|-------------------------|---------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| Veková skupina | 2 mesiace – <6 mesiacov | 6 mesiacov – <12 mesiacov | 1 rok – < 3 roky | 3 roky – < 12 rokov | 12 rokov – < 18 rokov |
| Miery sérokonverzie % (n/N) | | | | | |
| Pred vakcináciou | 30 % (3/10) | 0 % (0/20) | 3,2 % (4/125) | 16,8 % (17/101) | 45,7 % (64/140) |
| 56. deň | 100 % (9/9) | 100 % (19/19) | 99,2 % (119/120) | 100,0 % (100/100) | 100 % (137/137) |
| 7. mesiac | 100 % (10/10) | 100 % (18/18) | 85,5 % (106/124) | 91,0 % (91/100) | 97,1 % (133/137) |
| Podiel účastníkov dosahujúcich ≥4-násobný nárast titrov protilátok proti JEV v % (n/N) | | | | | |
| 56. deň | 100 (9/9) | 94,7 (18/19) | 96,7 (116/120) | 94,0 (94/100) | 77,4 (106/137) |
| 7. mesiac | 90,0 (9/10) | 83,3 (15/18) | 75,8 (94/124) | 71,0 (71/100) | 65,0 (89/137) |
| Priemerný geometrický titer (N) | | | | | |
| Pred vakcináciou | 8,42 (10) | 5 ⁰ (20) | 5,52 (124) | 6,54 (101) | 13,08 (140) |
| 56. deň | 687,35 (9) | 377,79 (19) | 258,90 (121) | 213,67 (100) | 175,63 (137) |
| 7. mesiac | 159,27 (10) | 64,00 (18) | 38,91 (125) | 43,60 (100) | 86,61 (137) |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

◊Negatívnym predvakcinačným titrom sa priradila hodnota 5.

Bezpečnosť a znášanlivosť sa hodnotili v celej študijnej populácii. Rodičia alebo účastníci zaznamenávali nežiaduce účinky do denníka počas prvých siedmich dní po každej vakcinácii. Rodičia alebo účastníci dostali otázku týkajúcu sa všetkých nežiaducich účinkov v deň druhej vakcinácie a počas osobných návštev vrátane lekárskeho vyšetrenia 28 dní (56. deň) a 6 mesiacov (7. mesiac) po druhej dávke. Bezpečnostný profil vakcíny IXIARO bol porovnateľný s profilmi vakcín Havrix alebo Prevenar.

Pretrvávanie protilátok a posilňovacia dávka u detí a dospelých z krajiny endemického výskytu JEV
Pretrvávanie protilátok neutralizujúcich JEV po primárnej imunizácii a bezpečnosť a imunogenicitu posilňovacej dávky IXIARO 12 mesiacov po primárnej imunizácii boli hodnotené v randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej klinickej štúdií uskutočnenej vo Filipínach, kde sa endemicky vyskytuje JEV (300 detí v priemernom veku 5,3 rokov, v rozsahu 1,2 – 17,3 rokov.) 150 detí bolo sledovaných 3 roky bez posilňovacej dávky, ďalších 150 detí dostalo posilňovaciu dávku po 1 roku (0,25 ml, ak mali <3 roky v čase podania posilňovacej dávky, 0,5 ml, ak mali 3 roky a staršie) a boli sledované ďalšie dva roky. Miera séroprotektie (SPR) definovaná ako titer neutralizujúcich protilátok $\geq 1:10$ a priemerný geometrický titer (GMT) sú uvedené v tabuľke 11. Posilňovacia dávka viedla k zjavnému nárastu hodnôt GMT a miera séroprotektie zostala 100% dva roky po posilňovacej dávke.

Tabuľka 11: Miery séroprotektie a priemerné geometrické titry s posilňovacou dávkou vakcíny IXIARO a bez posilňovacej dávky v 12., 13., 24. a 36. mesiaci, populácia ITT (so zámerom liečiť)

| | Bez posilňovacej dávky N = 150 | Posilňovacia dávka 12 mesiacov po primárnej imunizácii N = 149 | |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Časový bod | | Posilňovacia dávka 0,25 ml N=81 | Posilňovacia dávka 0,5 ml N=67 |
| Miera séroprotektie % (n/N) | | | |
| Mesiac 12 | 89,9 (134/149) | 97,5 (79/81) | 89,6 (60/67) |
| Mesiac 13 | nedostupné | 100 (81/81) | 100,0 (67/67) |
| Mesiac 24 | 89,0 (130/146) | 100 (80/80) | 100,0 (67/67) |
| Mesiac 36 | 90,1 (128/142) | 100,0 (76/76) | 100,0 (67/67) |
| Priemerný geometrický titer | | | |
| Mesiac 12 | 46 | 67 | 40 |
| Mesiac 13 | nedostupné | 2911 | 1366 |
| Mesiac 24 | 50 | 572 | 302 |
| Mesiac 36 | 59 | 427 | 280 |

Imunogenicitu a bezpečnosť u detí a dospelých z neendemických krajín

Bezpečnosť a imunogenicitu vakcíny IXIARO sa hodnotila v nekontrolovanej otvorenej klinickej štúdií realizovanej v Spojených štátoch amerických, Európe a Austrálii na zdravých účastníkoch mužského a ženského pohlavia, ktorí plánovali cestovať do oblastí s endemickým výskytom JEV.

Deti a dospelí vo veku ≥ 3 do < 18 rokov dostali dve dávky vakcíny po 0,5 ml a deti vo veku ≥ 2 mesiace do < 3 rokov dostali dve dávky vakcíny po 0,25 ml v 0. deň a 28. deň formou intramuskulárnej injekcie. Údaje imunogenicity boli hodnotené u 64 účastníkov. Hodnoty SCR a GMT sú znázornené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Miery sérokonverzie (SCR) a priemerný geometrický titer (GMT) protilátok neutralizujúcich JEV podľa dávky vakcíny a vekovej skupiny. Populácia ITT (so zámerom liečiť)

| | Dávka lieku IXIARO | Časový bod | SCR n / N | GMT | 95 % CI |
|---|-----------------------|------------|-----------------|-------|-------------------|
| Veková skupina ≥ 2 mesiace do < 3 roky | 0,25 ml | 56. deň | 100 % 5/5 | 216,2 | 106,0; 441,0 |
| | | 7. mesiac | 100 % 2/2 | 48,0 | 0,0; 3214485,7 |
| Veková skupina ≥ 3 to < 18 rokov | 0,5 ml | 56. deň | 100 % 57/57 | 340,7 | 269,8; 430,3 |
| | | 7. mesiac | 90,6 % 29/32 | 57,1 | 38,4; 84,9 |

Pretrvávajúce protilátok u detí a dospelých z neendemických krajín

Pretrvávajúce protilátok bolo hodnotené počas 3 rokov po primárnej vakcinácii vakcínou IXIARO v nekontrolovanej, otvorenej, následnej klinickej štúdii vykonanej v Spojených štátoch amerických, Európe a Austrálii. Dlhodobé údaje o imunogenicite boli hodnotené u 23 detí, s priemerným vekom 14,3 rokov, v rozsahu 3 – 18 rokov). Hodnoty SPR a GMT sú zobrazené v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Miery séroprotektie a priemerný titer neutralizačných protilátok proti JEV rozdelené podľa dávky vakcíny a vekovej skupiny, populácia ITT (so zámerom liečiť)

| | Miera séroprotektie (Miera účastníkov s PRNT ₅₀ $\geq 1:10$) % (n/N) | | Priemerný geometrický titer (neutralizačný test redukcie plaku) GMT [95%CI] | |
|------------|--|---|---|---|
| | Po primárnej imunizácii s dávkou 0,25 ml | Po primárnej imunizácii s dávkou 0,5 ml | Po primárnej imunizácii s dávkou 0,25 ml | Po primárnej imunizácii s dávkou 0,5 ml |
| 12. mesiac | 0 % (0/0) | 89,5 % (17/19) | - | 48 [28; 80] |
| 24. mesiac | 100 % (1/1) | 90,9 % (20/22) | 193 [NA] | 75 [46; 124] |
| 36. mesiac | 100 % (1/1) | 88,9 % (16/18) | 136 [NA] | 61 [35; 106] |

NA 95% interval spoľahlivosti nebolo možné stanoviť (údaje od jedného účastníka)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje o toxicite sú obmedzené.

V štúdiu reprodukčnej toxicity a prenatalnej/postnatalnej toxicity sa nezistili žiadne účinky na reprodukciu, hmotnosť plodu, prežitie alebo vývoj potomka, ktoré by súviseli s vakcínou. Neúplná osifikácia častí kostry sa však pozorovala v skupine, ktorá dostala 2 dávky, ale nie v skupine, ktorá dostala 3 dávky. V súčasnosti je ťažké vysvetliť, či tento jav súvisí s liečbou alebo nie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Fosfátom pufovaný fyziologický roztok, ktorý tvorí:

Chlorid sodný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Hydrogenfosforečnan sodný
Voda na injekcie

Adjuvant sa uvádza v časti 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajú sa v mrazničke.
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml suspenzie v naplnenej striekačke (sklo typu I) s piestovou záložkou (elastomér chlórbutylu).
Veľkosť balenia 1 striekačky so samostatnou ihlou alebo bez nej.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená striekačka je určená len na jedno použitie a nemala by sa používať pre viac než jednu osobu.
Naplnená striekačka je pripravená na použitie. Ak ihla nebola dodaná, použite sterilnú ihlu.

Nepoužívajte, ak je fólia blistra porušená alebo balenie poškodené.

Počas skladovania možno pozorovať jemnú bielu usadeninu s čírym bezfarebným supernatantom.

Pred podaním dôkladne pretrepte striekačku, aby sa dosiahla nepriehľadná biela homogénna suspenzia. Ak sú po pretrepaní prítomné častice hmoty, ak sa prejaví zmena farby alebo ak sa zdá, že striekačka bola fyzicky poškodená, vakcínu nepodávajte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Informácie o podaní lieku IXIARO v dávke 0,5 ml osobám starším ako 3 roky

Pri podávaní celej dávky 0,5 ml dodržte nižšie uvedené kroky:

1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu.
2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku.
3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu.

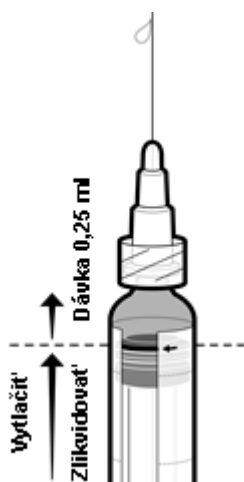
Informácie o príprave lieku IXIARO v dávke 0,25 ml na použitie u detí do 3 rokov

Pri podávaní dávky 0,25 ml deťom vo veku 2 mesiace až < 3 roky dodržte nižšie uvedené kroky:

1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu.
2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku.
3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu.
4. Striekačku držte v kolmej polohe.
5. Piest potlačte k okraju červenej čiary na tele striekačky, ktorý je označený červenou šípkou (pozri obrázok 1)*, aby ste odstránili nadbytočný objem.
6. Pred podaním zostávajúceho objemu použite novú sterilnú ihlu.

* Ak ste piest vytlačili za červenú čiaru, dávka 0,25 ml nie je zaručená a mala by sa použiť nová striekačka.

Obrázok 1: Príprava na podanie dávky 0,25 ml



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. marca 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. februára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A DRŽITEĽ (DRŽITELIA) POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A DRŽITEĽ (DRŽITELIA) POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Oficiálne uvoľnenie šarže

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES v znení neskorších zmien a doplnení, vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal

1. NÁZOV LIEKU

IXIARO injekčná suspenzia
Vakcína proti japonskej encefalitíde (inaktivovaná, adsorbovaná)
Vakcína pre dospelých, dospievajúcich a deti

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 dávka (0,5 ml) lieku IXIARO obsahuje:
6 AU (jednotiek antigénu zodpovedajúcich účinnosti ≤ 460 ng ED₅₀) inaktivovaného vírusu japonskej encefalitídy kmeňa SA₁₄₋₁₄₋₂ (produkovaného vo Vero bunkách), adsorbovaného na hydroxide hlinitom, hydratovaného (približne 0,25 mg Al³⁺).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Fosfátom pufovaný roztok, ktorý tvorí chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia.
samostatná dávka 0,5 ml v naplnenej striekačke
samostatná dávka 0,5 ml v naplnenej striekačke + 1 injekčná ihla

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne (i.m.) použitie.
Pretrepať, aby sa vytvorila homogénna suspenzia.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepodávajúte intravaskulárne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajúce v mrazničke.

Uchovávajúce v pôvodnom obale, aby sa obsah chránil pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

<PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Fóliový blister

Biela fólia bez akýchkoľvek tlačených informácií.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Označenie naplnenej injekčnej striekačky

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

IXIARO injekčná suspenzia
Vakcína proti japonskej encefalitíde
Intramuskulárne (i.m.) použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 x 0,5 ml

6. INÉ

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA: INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

IXIARO injekčná suspenzia

Vakcína proti japonskej encefalitíde (inaktivovaná, adsorbovaná)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete túto vakcínu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju vy a vaše dieťa znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Táto vakcína bola predpísaná iba vám a/alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ju nikomu inému.
- Ak sa u vás a/alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je IXIARO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy a/alebo vaše dieťa použijete IXIARO
3. Ako používať IXIARO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IXIARO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IXIARO a na čo sa používa

IXIARO je vakcína proti vírusu japonskej encefalitídy.

Vakcína spôsobí, aby si telo vytvorilo vlastnú ochranu (protilátky) proti tomuto ochoreniu.

IXIARO sa používa na prevenciu infekcie vírusom japonskej encefalitídy (JEV). Tento vírus sa vyskytuje najmä v Ázii a na človeka ho prenáša komár, ktorý uštipol infikované zviera (napr. prasa). U mnohých infikovaných ľudí sa vyvinú mierne príznaky alebo vôbec žiadne príznaky. U ľudí, u ktorých sa vyvinie ťažké ochorenie, sa JE obvykle začína chorobou podobnou chrípke, s horúčkou, triaškou, únavou, bolesťou hlavy, nevoľnosťou a vracaním. V ranej fáze ochorenia sa vyskytuje aj zmätenosť a nepokoj.

Vakcína IXIARO sa má podávať len dospelým, dospelým, deťom a dojčatám vo veku od 2 mesiacov, ktorí cestujú do krajín s endemickým výskytom JE alebo ktorí sú ohrození prostredníctvom svojho zamestnania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy a/alebo vaše dieťa použijete IXIARO

Nepoužívajte IXIARO

- ak ste vy a/alebo vaše dieťa alergickí (precitlivení) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vás a/alebo u vášho dieťaťa po podaní predchádzajúcej dávky vakcíny IXIARO vyvinula alergická reakcia. Znakmi alergickej reakcie môžu byť svrbivé vyrážky, dýchavičnosť a opuch tváre a jazyka,
- ak ste vy a/alebo vaše dieťa chorí s vysokou horúčkou. V tomto prípade lekár očkovanie odloží.

Upozornenia a opatrenia

Vakcína IXIARO sa nesmie podať do cievy.

Základné očkovanie sa musí vykonať najmenej jeden týždeň pred možnou expozíciou vírusu JEV.

Obráťte sa na svojho lekára:

- ak ste vy a/alebo vaše dieťa po predchádzajúcom podaní akejkoľvek vakcíny mali zdravotné ťažkosti,
- ak vy a/alebo vaše dieťa máte akékoľvek iné známe alergie,
- ak máte poruchu krvácania (choroba, pri ktorej vy a/alebo vaše dieťa krvácať viac, než je normálne) alebo máte znížený počet krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo podliatin (trombocytopenia),
- ak je vaše dieťa mladšie než 2 mesiace, keďže vakcína IXIARO nebola testovaná u dojčiat mladších než 2 mesiace,
- ak váš imunitný systém a/alebo imunitný systém vášho dieťaťa nefunguje správne (imunitná nedostatočnosť) alebo ak vy a/alebo vaše dieťa užívate lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. liek kortizón alebo lieky na rakovinu).

Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a prínosoch očkovania vakcínou IXIARO.

Upozorňujeme, že:

- vakcína IXIARO nemôže spôsobiť chorobu, proti ktorej chráni,
- vakcína IXIARO nezabráni infekciám spôsobeným inými vírusmi než vírusom japonskej encefalitídy,
- ako aj v prípade ktorejkoľvek inej vakcíny, nemusí očkovanie vakcínou IXIARO viesť k ochrane u všetkých pacientov,
- by ste mali podniknúť vhodné opatrenia, aby ste obmedzili počet uštipnutí vás a/alebo vášho dieťaťa komárom (primeraný odev, používanie repelentov, sieťky proti hmyzu), a to aj po očkovaní vakcínou IXIARO.

Iné lieky a IXIARO

Štúdie na ľuďoch vykonané s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť liekov (klinické skúšania) preukázali, že vakcína IXIARO môže byť podávaná súbežne s vakcínou proti hepatitíde A a s vakcínou proti besnote.

Ak vy a/alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali alebo mohli užívať ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, alebo ak ste v poslednej dobe dostali inú vakcínu, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití vakcíny IXIARO u tehotných alebo dojčiacich žien.

Počas tehotenstva a dojčenia sa treba preventívne vyhnúť použitiu vakcíny IXIARO.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete túto vakcínu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

IXIARO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IXIARO obsahuje draslík a sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej dávke s objemom 0,5 ml, t.j. v podstate „neobsahuje draslík“ a menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej dávke s objemom 0,5 ml, teda v podstate „neobsahuje sodík“. Tento liek môže obsahovať stopy zvyškového disiričitanu sodného pod limitom detekcie.

3. Ako používať IXIARO

Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti staršie než 3 roky je spolu 2 injekcie, každá s objemom 0,5 ml:

- prvá injekcia v deň 0,
- druhá injekcia 28 dní po prvej injekcii (28. deň).

Dospelí vo veku 18 až ≤ 65 rokov môžu byť očkovaní aj takto:

- prvá injekcia v deň 0,
- druhá injekcia 7 dní po prvej injekcii (7. deň).

Dojčatá a deti vo veku 2 mesiace až < 3 roky

Odporúčaná dávka pre dojčatá a deti vo veku 2 mesiace až < 3 roky je spolu 2 injekcie, každá s objemom 0,25 ml:

- prvá injekcia v deň 0,
- druhá injekcia 28 dní po prvej injekcii (28. deň).

Návod na prípravu dávky s objemom 0,25 ml je uvedený na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Dbajte, aby ste vy a/alebo vaše dieťa dokončili úplný očkovací cyklus 2 injekcií. Druhá injekcia má byť podaná najneskôr 1 týždeň predtým, než sa predpokladá, že vy a/alebo vaše dieťa budete vystavení vírusu JE. V opačnom prípade nemusíte byť vy a/alebo vaše dieťa plne chránení pred chorobou.

V prípade dospelých, dospelievajúcich, detí a dojčiat vo veku 1 rok a starších sa posilňovacia dávka môže podať v priebehu druhého roka (t.j. 12 – 24 mesiacov) po prvej dávke odporúčanej primárnej imunizácie. U dospelých sa 10 rokov po prvej posilňovacej dávke môže podať druhá posilňovacia dávka. U starších osôb (> 65 rokov) sa prvá posilňovacia dávka môže podať skôr. O potrebe a načasovaní posilňovacích dávok rozhodne váš lekár.

Podávanie

Lekár alebo sestra vám a/alebo vášmu dieťaťu podá vakcínu IXIARO do svalu v hornej časti ramena (deltového svalu). Nesmie sa podať do cievy. Ak vy a/alebo vaše dieťa trpíte poruchou krvácania, lekár môže rozhodnúť o podaní vakcíny pod kožu (subkutánne).

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto prípravku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete použiť vakcínu IXIARO

Ak vy a/alebo vaše dieťa zmeškáte naplánovanú injekciu, informujte lekára a dohodnite si iný termín na druhú injekciu. Bez druhej injekcie nebudete vy a/alebo vaše dieťa pred ochorením úplne chránení. Údaje poukazujú na to, že druhá injekcia môže byť podaná až do 11 mesiacov po prvej injekcii.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina uvedených vedľajších účinkov bola pozorovaná pri klinických štúdiách. Objavujú sa obvykle v priebehu prvých 3 dní po očkovaní, obvykle sú mierne a po niekoľkých dňoch vymiznú.

Veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 z 10 používateľov):

bolesť hlavy, bolesť svalov, bolesť v mieste vpichu, citlivosť v mieste vpichu, únava

Časté (vyskytujú sa u 1 až 10 zo 100 používateľov):

nevoľnosť, ochorenie podobné chrípke, horúčka, iné reakcie v mieste vpichu injekcie (napr. začervenanie, stvrdnutie, opuch, svrbenie)

Menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 z 1000 používateľov):

vracanie, kožná vyrážka, zmeny v lymfatických uzlinách, migréna (pulzujúca bolesť hlavy, ktorú často sprevádza nevoľnosť, vracanie a citlivosť na svetlo), závrat, vertigo (pocit točenia hlavy), hnačka, bolesť

brucha, nadmerné potenie, svrbenie, triaška, celkový pocit nepohody, strnulosť svalov a kostí, bolesť kĺbov, slabosť, abnormálne výsledky laboratórnych pečeňových testov (zvyšené hodnoty pečeňových enzýmov)

Zriedkavé (vyskytujú sa u 1 až 10 z 10 000 používateľov):

búšenie srdca, rýchly tep srdca, dýchacie ťažkosti, neobvyklá citlivosť kože (napríklad mravenčenie), vyrážka, začervenanie pokožky, bolesť v nohe alebo ramene, nedostatok krvných doštičiek, zápal nervov, opuch končatiny a opuch členka, porucha chuti, opuch očného viečka, bezvedomie

Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku od 2 mesiacov do <3 rokov

U detí vo veku od 2 mesiacov do <3 rokov boli v porovnaní s deťmi vo veku od 3 rokov do < 12 rokov, dospievajúcimi a dospelými častejšie pozorované nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté: horúčka (28,9 %), hnačka (11,8 %), ochorenie podobné chrípke (11,2 %), podráždenosť (11,0 %)

Časté: strata chuti do jedla, vracanie, kožná vyrážka

Menej časté: kašeľ

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás a/alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IXIARO

- Tento prípravok uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte vakcínu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).
- Neuchovávajte v mrazničke. Ak vakcína bola zmrazená, nesmie sa použiť.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnik, ako likvidovať lieky, ktoré vy a/alebo vaše dieťa už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IXIARO obsahuje

1 dávka (0,5 ml) vakcíny IXIARO obsahuje:

vírus japonskej encefalitídy kmeňa SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktivovaný)^{1,2} 6 AU³
zodpovedajúci účinnosti ≤ 460 ng ED₅₀

¹ produkovaný vo Vero bunkách

² adsorbovaný na hydroxide hlinitom, hydratovanom (približne 0,25 miligramami Al³⁺)

³ jednotiek antigénu

Hydroxid hlinitý je obsiahnutý v tejto vakcíne ako adjuvant.

Ďalšie zložky sú chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekcie.

Ako IXIARO vyzerá a obsah balenia

Vakcína IXIARO je injekčná suspenzia (0,5 ml v sklenej injekčnej striekačke so samostatnou ihlou alebo bez nej, balenie obsahuje 1 injekčnú striekačku).

Vakcína IXIARO je biela a mierne mliečna sterilná suspenzia, ktorá sa pri pretrepaní stane homogénna.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Rakúsko

E-mail: infoixiaro@valneva.com

Výrobca:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii na tejto e-mailovej adrese:

infoixiaro@valneva.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu/>. Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Naplnená striekačka je určená len na jedno použitie a nemala by sa používať pre viac než jednu osobu. Naplnená striekačka je pripravená na použitie. Ak ihla nebola dodaná, použite sterilnú ihlu.

Nepoužívajte, ak je fólia blistra porušená alebo balenie poškodené.

Počas skladovania možno pozorovať jemnú bielu usadeninu s priesačným bezfarebným supernatantom. Pred podaním striekačku dobre pretrepte, aby sa dosiahla nepriehľadná biela homogénna suspenzia vakcíny. Ak sú po pretrepaní prítomné častice hmoty, ak sa prejaví zmena farby alebo ak sa zdá, že striekačka bola fyzicky poškodená, vakcínu nepodávajte.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Informácie o podaní vakcíny IXIARO v dávke 0,5 ml osobám starším ako 3 roky

Pri podávaní celej dávky 0,5 ml dodržte nižšie uvedené kroky:

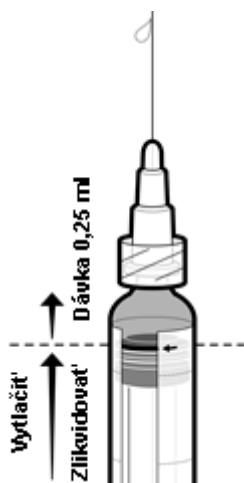
1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu.
2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku.
3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu.

Informácie o príprave vakcíny IXIARO v dávke 0,25 ml na použitie u detí do 3 rokov

Pri podávaní dávky 0,25 ml deťom vo veku 2 mesiace až < 3 roky dodržte nižšie uvedené kroky:

1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu.
2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku.
3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu.
4. Striekačku držte v kolmej polohe.
5. Piest potlačte k okraju červenej čiary na tele striekačky, ktorý je označený červenou šípkou (pozri obrázok 1)*, aby ste odstránili nadbytočný objem.
6. Pred podaním zostávajúceho objemu použite novú sterilnú ihlu.

*Ak ste piest vytlačili za červenú čiaru, dávka 0,25 ml nie je zaručená a mala by sa použiť nová striekačka.



Obrázok 1:
Príprava na
podanie dávky
0,25 ml