

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IXIARO injektionsvätska, suspension
Vaccin mot japansk encefalit (inaktiverat, adsorberat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) av IXIARO innehåller
japanskt encefalitvirus stam SA₁₄-14-2 (inaktiverat)^{1,2} 6 AE³
som motsvarar en styrka på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ framställt ur vero-celler

² adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid (cirka 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigenheter

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per 0,5 ml enkeldos, det vill säga huvudsakligen ”kaliumfri” och, mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml enkeldos, det vill säga huvudsakligen ”natriumfri”. Denna produkt kan innehålla spår av rester från natriummetabisulfit i mängder under detektionsgränsen.

Fosfatbuffrad saltlösning 0,0067 M (i PO₄) har följande saltlösningssammansättning:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.

Klar vätska med en vit fällning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IXIARO är indicerat för aktiv immunisering mot japansk encefalit hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn i åldern 2 månader och äldre.

IXIARO ska övervägas till personer som löper risk att exponeras under resor eller i arbetet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (18 ≤ 65 år)

En grundvaccinationsserie består av två separata doser på vardera 0,5 ml som ges enligt följande konventionella schema:

Första dosen ges dag 0.

Andra dosen ges 28 dagar efter den första dosen.

Snabbschema:

Personer 18 ≤ 65 år kan vaccineras enligt det snabbschema som följer:

Första dosen på dag 0.

Andra dosen: 7 dagar efter första dosen.

Med båda scheman bör grundimmuniseringen avslutas minst en vecka före eventuell exponering för japanskt encefalitvirus (JEV) (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att personer som fått den första dosen av IXIARO fullföljer grundvaccinationsprogrammet på två doser med IXIARO.

Om grundimmuniseringen med två injektioner inte fullföljs, kanske fullt skydd mot sjukdomen inte uppnås. Det finns uppgifter om att en andra injektion som ges upp till 11 månader efter första dosen ger höga serokonversionsfrekvenser (se avsnitt 5.1).

Boosterdos

En boosterdos (tredje dos) ska ges inom andra året (dvs. 12–24 månader) efter grundimmuniseringen, före eventuell återexponering för JEV.

Personer med kontinuerlig risk för att få japansk encefalit (laboratoriepersonal eller personer som vistas i endemiska områden) ska få en boosterdos vid månad 12 efter grundimmuniseringen (se avsnitt 5.1).

Långsiktiga seroprotektionsdata efter en första boosterdos som har administrerats 12-24 månader efter grundimmunisering tyder på att en andra booster ska ges 10 år efter den första boosterdos, innan eventuell exponering för JEV.

Äldre (> 65 år)

Grundvaccinationsserien består av två separata doser på 0,5 ml var, enligt följande traditionella schema:

Första dosen på dag 0.

Andra dosen: 28 dagar efter första dosen.

Grundimmuniseringen ska slutföras minst en vecka före eventuell exponering för japanskt encefalitvirus (JEV) (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att personer som fått den första dosen av IXIARO fullföljer grundvaccinationsprogrammet på två doser med IXIARO.

Om grundimmuniseringen med två injektioner inte fullföljs, uppnås eventuellt inte fullt skydd mot sjukdomen. Det finns uppgifter om att en andra injektion som ges upp till 11 månader efter första dosen ger höga serokonversionsfrekvenser (se avsnitt 5.1).

Boosterdos

Liksom med många vacciner är immunsvaret hos äldre för IXIARO lägre än hos yngre vuxna. Varaktigheten av skyddet är osäker för äldre, varför en boosterdos (tredje dos) ska övervägas före ytterligare exponering för JE-virus. Varaktigheten av seroprotektionen efter en boosterdos är inte känd.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar från 3 år till < 18 år

Den primära vaccinationsserien består av två separata doser på 0,5 ml enligt följande schema:

Första dosen ges dag 0.

Andra dosen: 28 dagar efter den första dosen.

Barn från 2 månader till < 3 år

Den primära vaccinationsserien består av två separata doser på 0,25 ml enligt följande schema:

Första dosen ges dag 0.

Andra dosen: 28 dagar efter den första dosen.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om hur man bereder en dos på 0,25 ml för barn i åldern 2 månader till < 3 år.

Det rekommenderas att vaccinnottagare som får den första dosen av IXIARO slutför det primära vaccinationsprogrammet om 2 doser med IXIARO.

Boosterdos (Barn och ungdomar)

En boosterdos (tredje dos) ska ges inom det andra året (dvs. 12 - 24 månader) efter grundimmuniseringen, före eventuell återexponering för JEV.

Barn och ungdomar med kontinuerlig risk för att få japansk encefalit (som vistas i endemiska områden) ska ges en boosterdos vid månad 12 efter grundimmuniseringen (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar från 3 år till < 18 år ska ges en enkel 0,5 ml boosterdos.

Barn från 14 månader till < 3 års ålder ska ges en enkel 0,25 ml boosterdos.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om hur man bereder en dos på 0,25 ml för barn i åldern 2 månader till <3 år.

Inga långsiktiga data om seroprotektion längre än två år efter att första booster dosen administreras 1 år efter grundimmuniseringen har genererats hos barn.

Barn under 2 månader

Säkerhet och effekt för IXIARO för barn som är yngre än 2 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Vaccinet ska administreras intramuskulärt i deltamuskeln (deltoideus). På spädbarn kan främre utsidan på låret användas som injektionsställe. IXIARO får aldrig administreras intravaskulärt.

Om IXIARO administreras samtidigt som injicerbara vaccin, ska de ges med separata sprutor på motsatta ställen.

IXIARO kan dock undantagsvis administreras subkutan till patienter med trombocytopeni eller blödningsrubbingar eftersom blödning kan uppstå efter intramuskulär administrering. Subkutan administrering kan leda till suboptimalt svar på vaccinet (se avsnitt 4.4). Det finns emellertid inga kliniska effektdata för subkutan administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot rests substanserna protaminsulfat, formaldehyd, bovint serumalbumin, värdcell-DNA, natriummetabisulfit (se avsnitt 2), värdcellsprotein.

Personer som fått överkänslighetsreaktioner efter den första dosen av IXIARO ska inte få den andra dosen. Administreringen måste skjutas upp vid akuta, svåra febertillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska medicinska produkter ska den administrerade produktens namn och partinummer registreras.

Liksom för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas i beredskap för behandling av anafylaktiska reaktioner som i sällsynta fall kan inträffa i samband med vaccinationen.

IXIARO får under inga omständigheter administreras intravaskulärt.

Liksom för alla vacciner är det inte säkert att alla som vaccineras med IXIARO erhåller skydd.

IXIARO skyddar inte mot encefalit orsakad av andra mikroorganismer.

Liksom för alla intramuskulära injektioner ska vaccinet inte administreras intramuskulärt till personer med trombocytopeni, hemofili eller andra blödningsrubbingar (se avsnitt 4.2).

Hos vuxna erhöles en serokonversionsgrad på 29,4 procent 10 dagar efter den första intramuskulära vaccinationen och 97,3 procent en vecka efter den andra intramuskulära vaccinationen enligt det konventionella schemat. Efter immunisering med det snabba schemat har en serokonversionsgrad på 99

procent observerats 7 dagar efter den andra intramuskulära vaccinationen. Därför ska grundvaccinationen ske minst en vecka före eventuell exponering för japanskt encefalitvirus. Skydd mot japansk encefalit garanteras inte förrän andra dosen har erhållits.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av IXIARO med andra vacciner:

Kliniska studier med samtidig administrering av IXIARO och inaktiverat hepatit A-vaccin och med inaktiverat rabiesvaccin enligt två olika scheman har utförts. Någon påverkan på immunresponsen för vacciner mot japanskt encefalitvirus (JEV) eller hepatit A eller rabiesvirus kunde inte påvisas (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilerna för IXIARO och övriga studerade vacciner påverkades inte vid samtidig administrering.

Det är inte säkert att personer som behandlas med immunsuppressiva medel eller som har nedsatt immunförsvar kan få ett tillräckligt immunsvär.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn eller ungdomar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med IXIARO. I djurstudier har resultat av oklar klinisk relevans observerats (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska IXIARO undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om IXIARO utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Inga effekter förväntas på det ammade barnet, eftersom den ammande kvinnans systemiska exponering av IXIARO är obetydlig. Eftersom det saknas data och som en säkerhetsåtgärd ska användning av IXIARO undvikas under amning.

Fertilitet

En studie på råttor visade inga vaccinerrelaterade effekter på honors reproduktion, fostervikt eller avkommans överlevnad och utveckling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IXIARO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för IXIARO har undersökts i kontrollerade och okontrollerade kliniska studier på 5 021 friska vuxna personer (från icke-endemiska länder) och 1 559 barn och ungdomar (i huvudsak från endemiska länder).

Systemiska biverkningar uppkom hos cirka 40 procent av behandlade personer och cirka 54 % fick reaktioner vid injektionsstället. De uppstår vanligtvis inom de första tre dagarna efter vaccinationen och är vanligtvis lindriga och avtar inom några dagar. Antalet biverkningar ökade inte mellan den första och andra dosen eller efter en boosterdos hos vuxna.

De vanligaste biverkningarna hos vuxna inkluderade huvudvärk (20 procent av försökspersonerna), myalgi (13 procent), smärta vid injektionsstället (33 procent), ömhet på injektionsstället (33 procent) och trötthet (12,9 procent).

De vanligast rapporterade biverkningarna hos barn och ungdomar inkluderade feber, diarré, influensaliknande sjukdom, irritabilitet, smärta på injektionsstället, ömhet på injektionsstället och rodnad på injektionsstället (se tabell 1).

Biverkningarna presenteras med avseende på frekvens:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Vuxen och äldre population (>65 år)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: lymfadenopati

Sällsynta: trombocytopeni

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: migrän, yrsel

Sällsynta: parestesi, neurit, smakrubbning, synkope*

Ögon

Sällsynta: ögonlocksödem

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: yrsel (vertigo)

Hjärtat

Sällsynta: palpitationer, takykardi

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående

Mindre vanliga: kräkningar, diarré, buksmärta

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: hudutslag, pruritus

Sällsynta: urticaria, erytem, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: myalgi

Mindre vanliga: muskuloskeletal stelhet, artralgi

Sällsynta: extremitetssmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: smärta och ömhet vid injektionsstället, trötthet

Vanliga: influensaliknande sjukdom, pyrexia, andra reaktioner vid injektionsstället, t.ex. hudrodnad, förhårdnad, svullnad, klåda

Mindre vanliga: köldfrossa, sjukdomskänsla, asteni

Sällsynta: perifert ödem

Undersökningar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer.

*rapporterat också efter försäljning

Pediatrik population (2 månader till <18 år)

Tabell 1: Frekvens för biverkningar som sågs hos barn som fick dosen på 0,25 ml (i åldern 2 månader till < 3 år) och hos barn och ungdomar som fick dosen på 0,5 ml (i åldern 3 år till < 18 år)

Organsystem Rekommenderad term	Frekvens av biverkningar (%) per dos/ålder	
	0,25 ml N=783 2 månader till <3 år	0,5 ml N=628 3 till <18 år
Blodet och lymfsystemet		
Lymfadenopati	0,1	0,0
Metabolism och nutrition		
Nedsatt aptit	8,2	1,9
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	2,9	6,1
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Hosta	0,5	0,3
Magtarmkanalen		
Diarré	11,9	1,4
Kräkning	7,3	1,9
Illamående	3,9	1,9
Buksmärta	0,1	0,0
Hud och subkutan vävnad		
Utslag	6,3	1,4
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Myalgi	3,0	7,1
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Pyrexia	28,5	10,4
Influensaliknande sjukdom	10,9	2,9
Irritabilitet	10,9	1,9
Utmattning	3,5	3,5
Rodnad vid injektionsstället	10,0	4,1
Smärta vid injektionsstället	6,1	14,1
Ömhet vid injektionsstället	4,2	14,7
Svullnad vid injektionsstället	3,6	2,2
Förhårdnad vid injektionsstället	1,2	1,9
Klåda vid injektionsstället	0,6	1,6
Undersökningar		
Förhöjda leverenzymmer	0,5	0,2

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga symtom relaterade till fall av överdosering har rapporterats.

Pediatrik population

Inga fall av överdosering har rapporterats i den pediatriiska populationen. Oavsiktlig administrering av en dos på 0,5 ml av IXIARO till barn i åldern 1 år till < 3 år utgör inga säkerhetsproblem (avsnitt 5.1.).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vaccin, virala vaccin, vaccin mot encefalit, ATC-kod: J07BA02

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för vacciner mot japansk encefalit (JE) är inte känd. Djurstudier har visat att vaccinet stimulerar immunsystemet att producera antikroppar mot japanskt encefalitvirus som i de flesta fall utgör ett skydd. Provokationsstudier har genomförts på möss som behandlades med humant IXIARO-antiserum. Studierna visade att nästan alla möss som hade en titer på minst 1:10 i ”Plaque Reduction Neutralization Test” var skyddade mot en letal provokation med japanskt encefalitvirus.

Klinisk effekt och säkerhet

Inga prospektiva effektstudier har utförts. Immunogeniciteten hos IXIARO har undersökts på cirka 3 119 friska vuxna försökspersoner i sju randomiserade, kontrollerade och i fem okontrollerade fas 3-studier och på cirka 550 friska barn som ingick i två randomiserade, kontrollerade och två okontrollerade kliniska fas 3-studier.

Pivotal studie av immunogenicitet (vuxna)

Vaccinets immunogenicitet har utvärderats i en randomiserad, aktivt kontrollerad, prävarblind, klinisk fas 3-multicenterstudie på 867 friska män och kvinnor som antingen fick IXIARO eller vaccinet JE-VAX (med licens i USA) mot japanskt encefalitvirus (som injicerades subkutant dag 0, 7 och 28). Det co-primära effektmåttet var serokonversionsgraden (anti-JEV-antikroppstiter $\geq 1:10$) och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) dag 56 som utvärderades med hjälp av neutraliseringstestet Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT) på hela studiepopulationen.

Vid dag 56 var andelen försökspersoner som hade serokonverterat nästan samma i båda behandlingsgrupperna (96,4 procent och 93,8 procent för IXIARO respektive JE-VAX). Vid dag 56 hade GMT ökat till 243,6 för IXIARO och 102,0 för JE-VAX. Det immunsvar som framkallades av IXIARO var inte sämre (non-inferior) än det som framkallades av JE-VAX (tabell 2).

Tabell 2: Serokonversionsgrad och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) för IXIARO och JE-VAX i per-protokoll-populationen. Neutraliserande antikroppstiter mot JEV mättes och jämfördes med stam SA₁₄₋₁₄₋₂ av JEV.

Serokonversionsgrad		
Tidpunkt	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Studiebesök 0 (screening)	0	0
Studiebesök 3 (dag 28)	54 (197)	86,8 (321)
Studiebesök 4 (dag 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
GMT, geometrisk genomsnittlig titer (med Plaque Reduction Neutralization Test)		
Tidpunkt	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Studiebesök 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Studiebesök 3 (dag 28)	17,4 (363)	76,9 (367)

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

Effekten av ålder på immunsvaret för IXIARO och JE-VAX utvärderades som ett sekundärt effektmått i denna aktivt kontrollerade studie, där försökspersoner med en ålder på ≥ 50 år ($N = 262$, genomsnittlig ålder 59,8) jämfördes med försökspersoner under 50 års ålder ($N = 605$, genomsnittlig ålder 33,9).

Ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan serokonversionsgraden för IXIARO och JE-VAX hos försökspersoner under 50 års ålder jämfört med försökspersoner 50 år och äldre vid dag 28 eller dag 56 efter vaccinationen. GMT (geometrisk genomsnittlig titer) var signifikant högre vid dag 28 hos försökspersoner under 50 års ålder jämfört med försökspersoner 50 år och äldre i gruppen med JE-VAX (89,9 jämfört med 45,9, $p = 0,0236$), men ingen signifikant skillnad kunde ses vid dag 56 för denna behandlingsgrupp. Ingen signifikant effekt av ålder kunde påvisas för GMT (geometrisk genomsnittlig titer) i gruppen som fick IXIARO. Ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan serokonversionsgraden hos försökspersoner under 50 års ålder jämfört med försökspersoner 50 år och äldre vid dag 28 eller dag 56 hos någon av behandlingsgrupperna.

Antikropparnas varaktighet (vuxna)

Antikropparnas varaktighet har utvärderats i en okontrollerad klinisk fas 3-uppföljningsstudie på försökspersoner som hade avslutat två pivotala studier och som fick minst en dos av IXIARO.

Immunogeniciteten för IXIARO under lång tid utvärderades i en undergrupp med 181 försökspersoner upp till månad 24 (intention-to-treat (ITT)-population) och hos 152 försökspersoner upp till månad 36 efter den första IXIARO-vaccinationen.

Frekvenser av försökspersoner med $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ och GMT vid månad 2, 6, 12, 24 och 36 sammanfattas i tabell 3 för ITT-populationen.

Tabell 3: Frekvenser av försökspersoner med $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) vid månad 2, 6, 12, 24 och 36 efter vaccination med IXIARO (ITT-population)

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

Den påvisade sänkningen av GMT är enligt förväntningarna och är jämförbar med andra inaktiverade JE-vacciner.

I en annan öppen fas 3-uppföljningsstudie utvärderades antikropparnas varaktighet upp till 24 månader efter grundvaccination. Totalt 116 försökspersoner som hade fått det rekommenderade grundprogrammet med IXIARO inkluderades i denna uppföljningsstudie. Frekvenserna av försökspersoner med $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ var 82,8 % (95 % KI: 74,9; 88,6; $N=116$) vid månad 6 och 58,3 % vid månad 12 (95 % KI: 49,1; 66,9; $N=115$). Vid månad 24 hade 48,3 % (95 % KI: 39,4; 57,3; $N=116$) av de försökspersoner som avslutade den rekommenderade grundimmuniseringen fortfarande PRNT_{50} -titrar på $\geq 1:10$. GMT hos dessa försökspersoner var 16,2 (95 % KI: 13,8; 19,0) vid månad 24.

Boosterimmunisering (vuxna)

I en okontrollerad, öppen fas 3-studie gavs en enda boosterdos på 6 mikrogram (0,5 ml) vid månad 15 efter grundimmunisering. Alla de 198 försökspersoner som behandlades inkluderades i ITT- och säkerhetspopulationerna.

Frekvenser av försökspersoner med $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ och GMT över tiden sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Frekvenser av försökspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$ och GMT före och månad 1, 6 och 12 efter en enda boosterdos på 6 mikrogram (0,5 ml) som gavs till försökspersoner 15 månader efter rekommenderad grundimmunisering med IXIARO (ITT-population)

	Frekvenser av försökspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
		95 % KI		95 % KI
Förbooster, dag 0 (n=198)	69,2 %	[62,4 % 75,2 %]	22,5	[19,0; 26,7]
Dag 28 (n=198)	100,0 %	[98,1 %, 100,0 %]	900,1	[742,4; 1 091,3]
Månad 6 (n=197)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	487,4	[390,7; 608,1]
Månad 12 (n=194)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	361,4	[294,5; 443,5]

Varaktighet av antikroppsskydd efter booster-immunisering (vuxna)

I en okontrollerad, öppen förlängning av boosterstudien som har beskrivits ovan, följdes 67 försökspersoner upp för fastställande av JEV-neutraliserande antikroppstiter cirka 6 år efter en boosterdos. 96 % av försökspersonerna (64/67) hade fortfarande skyddande antikropps nivåer ($PRNT_{50} \geq 1:10$) med en GMT på 148 (95 % CI: 107; 207). Matematiska modeller tillämpades för att projicera skyddets genomsnittliga varaktighet. Baserat på denna modell uppskattas det att den genomsnittliga skyddstiden kommer att vara i 14 år och 75 % av de vaccinerade kommer att behålla skyddande antikropps nivåer ($PRNT_{50} \geq 1:10$) under 10 år. En andra booster bör därför ges 10 år efter den första booster dosen, administrerad 1 år efter den primära immuniseringen, innan möjlig exponering för JEV.

Snabbimmuniseringsschema (vuxna)

Immunogeniciteten för IXIARO som administrerats i ett snabbvaccinationsschema har utvärderats i en randomiserad, observatörsblind, fas 3-studie. Sammanlagt 217 försökspersoner i åldern $18 \leq 65$ år fick IXIARO tillsammans med inaktiverat rabiesvaccin (Rabipur) i ett snabbt immuniseringsschema på dag 0 och dag 7 och 56 försökspersoner fick IXIARO separat i det konventionella immuniseringsschemat på dag 0 och dag 28. Andelen försökspersoner som serokonverterades innan 7 och 28 dagar efter den senaste immuniseringen var liknande för båda scheman. Serokonversionsfrekvens och antikroppstitrar fortsatte att vara jämförbart höga i upp till 12 månader efter den första immuniseringen i båda scheman (tabell 5). Snabbschemat testades avseende samtidig administrering av IXIARO och Rabipur men det kan även användas för administrering av enbart IXIARO, eftersom ingen immunstörning av de båda vaccinen observerats (se avsnitt 4.5).

Tabell 5: Serokonversionsfrekvenser och GMT för anti-JEV-neutraliserade antikroppar på dag 0, 14, 21, 35, 56 och 365 efter immunisering med IXIARO och inaktiverat rabiesvaccin i ett snabbschema och IXIARO separat i ett konventionellt schema (population enligt protokoll)

	Serokonversionsfrekvens (Frekvens för försökspersoner med PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (plackreduktionsneutraliseringstest)	
	Snabbschema % (n/N)	Konventionellt schema % (n/N)	Snabbschema (N)	Konventionellt schema (N)
Vaccinationsschema	IXIARO dag 0,7 Rabipur dag 0,3,7	IXIARO dag 0,28 -	IXIARO dag 0,7 Rabipur dag 0,3,7	IXIARO dag 0, 28 -
Dag 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dag 14	99 (206/209)	Ej tillg.	715 (209)	Ej tillg.
Dag 21	100 (207/208)	Ej tillg.	1255 (208)	Ej tillg.
Dag 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dag 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dag 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

Ej tillg. = ej tillgängligt

Ofullständig grundimmunisering (vuxna)

Boosterdosernas immunogenitet utvärderades också i studien som undersökte immunitetens varaktighet efter olika grundimmuniseringsregimer (2x6 mikrogram: N=116, 1x12 mikrogram: N=116 eller 1x6 mikrogram: N=117). En enda boosterdos på 6 mikrogram (0,5 ml) gavs 11 eller 23 månader efter första dosen till försökspersoner som fastställts vara seronegativa (PRNT₅₀-titrar <1:10) vid månad 6 och/eller 12 efter grundimmuniseringen. Resultaten indikerar att den andra injektionen i grundimmuniseringsserien kan ges upp till 11 månader efter första dosen. Immunsvarerna på ytterligare doser vid olika tidpunkter efter fullständig eller ofullständig grundimmunisering visas i tabell 6.

Tabell 6: SCR (serokonversionsgrad) och GMT fyra veckor efter en enda boosterdos på 6 mikrogram administrerad till försökspersoner med PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀<1:10 innebär att en försöksperson inte längre har seroskydd) vid månad 11 eller 23 efter den rekommenderade grundimmuniseringen (2x6 mikrogram) eller ofullständig (1x6 mikrogram) grundimmunisering med IXIARO (ITT-population)

	(n/N)	SCR	GMT	[95 % KI]
Booster efter rekommenderad grundimmunisering (2x6 mikrogram)				
Booster vid månad 11	(17/17)	100 %	673,6	[378,7; 1 198,2]
Booster vid månad 23	(27/27)	100 %	2 536,7	[1 467,7; 4 384,4]
Andra dos efter ofullständig grundimmunisering (1x6 mikrogram)				
Andra dos vid månad 11	(99/100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Andra dos vid månad 23	(5/5)	100 %	571,4	[88,2; 3 702,9]

Samtidig användning (vuxna)

Samtidig administrering av IXIARO med inaktiverat hepat A-virus (HAV) vaccin (HAVRIX 1440)

Samtidig användning av IXIARO och vaccin med inaktiverat hepatit A-virus (HAV), HAVRIX 1440, har undersökts i en klinisk studie. Ingen påverkan på immunsvarerna för JE-virus respektive HAV kunde påvisas. Samtidig administrering av IXIARO och hepatit A-vaccin visades inte vara sämre (non-inferior) än enskilda vaccinationer med avseende på GMT-nivåerna (geometrisk genomsnittlig titer) av neutraliserande antikroppar mot JEV och HAV-antikroppar samt med avseende på serokonversionsgraden för båda typerna av antikroppar (tabell 7).

Tabell 7: Serokonversionsgrad och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) av neutraliserande antikroppar mot JEV vid dag 56 och serokonversionsgrad och GMT för HAV-antikroppar vid dag 28 i per-protokoll-populationen.

Serokonversionsgrad och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) för neutraliserande antikroppar mot JEV vid dag 56			
	% med SCR	GMT	95 % KI
Grupp C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Grupp A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Serokonversionsgrad och GMT (geometrisk genomsnittlig titer) för HAV-antikroppar vid dag 28			
	% med SCR	GMT	95 % KI
Grupp C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Grupp B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Samtidig administrering av IXIARO med inaktiverat rabiesvaccin (Rabipur):

I en observatörsblind fas 3-studie, har samtidig administrering av IXIARO och Rabipur studerats hos vuxna i åldrarna $18 \leq 65$ år, i jämförelse med respektive enstaka vaccination i ett konventionellt schema. Inga störningar observerades med hänsyn till GMT (Geometrisk medeltiter) och serokonverteringsfrekvens för anti-neutraliserande JEV-antikroppar (tabell 8). Det förekom heller inga störningar i immunförsvaret för Rabipur.

Tabell 8: Serokonversionsfrekvenser (frekvenser för försökspersoner med $PRNT_{50} \geq 1:10$) och GMT (plackreduktionsneutraliseringstest) för anti-neutraliserande JEV-antikroppar efter administrering av IXIARO och Rabipur i ett konventionellt schema, population per protokoll

Serokonversionsfrekvenser och geometriskt medeltiter för JEV-neutraliserande antikroppar på dag 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95 % CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

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

Immunogenicitet hos äldre personer (>65 år)

Immunogeniciteten hos IXIARO har utvärderats i en öppen, okontrollerad studie hos 200 friska äldre personer i åldrarna > 65 till 83 år, inklusive försökspersoner med underliggande förhållanden, såsom hyperkolesterolemi, hypertension, hjärtsjukdom eller icke insulin-beroende diabetes mellitus. JEV-neutraliserade antikroppar fastställdes 42 dagar efter den andra dosen av den primära serien (dag 70). Äldre personer har ett lägre immunsvår för vaccination jämfört med yngre vuxna eller barn, i termer av serokonversionsfrekvens (procentandel försökspersoner med $PRNT_{50}$ titer $\geq 1:10$) och geometrisk medeltiter (tabell 9).

Tabell 9: Serokonversionsfrekvenser och geometrisk medeltiter av JEV-neutraliserande antikropp på dag 70 i den avsedda behandlingspopulationen, för hela studiepopulationen och stratifierat enligt ålder

Serokonversionsfrekvenserna och geometrisk medeltiter för JEV-neutraliserande antikropp på dag 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Total studiepopulation	128/197	65 %	37	29,2, 47,8
Åldersgrupp >65 - <75 år	113/173	65,3 %	37,2	28,6, 48,3
Åldersgrupp ≥75 år	15/23	65,2 %	42,2	19,2, 92,7

Pediatriisk population

I en fas 2-studie på friska indiska småbarn i åldern ≥ 1 år till < 3 år vaccinerades 24 barn med 0,25 ml IXIARO (den licensierade dosen för denna åldersgrupp) och 24 barn fick vuxendosen 0,5 ml. Data är begränsade men det fanns inga skillnader i säkerhetsprofilen mellan dosen på 0,25 ml respektive 0,5 ml i denna åldersgrupp.

Immunogenitet och säkerhet för IXIARO hos barn och ungdomar från ett JEV-endemiskt land

Säkerheten och immunogeniteten för IXIARO utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen klinisk prövning som utfördes i Filippinerna, där JEV är endemiskt. Säkerhetsprofilen för IXIARO jämfördes med kontrollvaccinerna Havrix (hepatit A-vaccin, pediatrik formulering 720 EL.E./0,5 ml) och Prevenar (7-valent pneumokockkonjugatvaccin [difteri CRM197-protein]).

Utvärderingen av immunogenitet utfördes i en delgrupp av studiepopulationen och innefattade bestämningen av serokonversionsgraden (seroconversion rate, SCR), definierad som JEV-neutraliserande antikroppstiter $\geq 1:10$, andelen patienter som uppnådde en minst fyrfaldig ökning av antikroppstitrar och den geometriska genomsnittliga titern (geometric mean titer, GMT) vid dag 56 och månad 7, per dos och per åldersgrupp. Immunsvaren som framkallas av IXIARO presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Serokonversionsgrader, andel patienter med en minst 4-faldig ökning av JEV-neutraliserande antikroppstitrar och geometriska genomsnittliga titrar vid baslinjen, dag 56 och månad 7 stratifierade per åldersgrupp, Intent To Treat-population

Vaccindos	0,25 ml			0,5 ml	
	2 månader– < 6 månader	6 månader– < 12 månader	1 år– < 3 år	3 år– < 12 år	12 år– < 18 år
Serokonversionsgrader % (n/N)					
Före vaccination	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
Dag 56	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
Månad 7	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Andel patienter som uppnår en ≥ 4 -faldig ökning av JEV-antikroppstitrar % (n/N)					
Dag 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Månad 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrisk genomsnittlig titer (N)					
Före vaccination	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Dag 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Månad 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇Negativa titrar före vaccination imputerades till 5.

Säkerhet och tolerabilitet utvärderades i hela studiepopulationen. Föräldrar eller patienter registrerade biverkningar på ett dagbokskort för de första sju dagarna efter varje vaccination. Föräldrar eller patienter fick frågor om eventuella oönskade biverkningar dagen efter den andra vaccinationen och vid personliga besök inklusive vid en medicinsk undersökning 28 dagar (dag 56) och 6 månader (månad 7) efter den andra dosen. Säkerhetsprofilen för IXIARO var jämförbar med den för Havrix eller Prevenar.

Varaktighet av antikroppsskydd och boosterdos hos barn och ungdomar från ett JEV-endemiskt land

Varaktigheten av JEV-neutraliserande antikroppar efter den primära immuniseringen samt säkerhet och immunogenicitet för en IXIARO boosterdos 12 månader efter den primära immuniseringen utvärderades i en randomiserad, kontrollerad, öppen klinisk studie som genomfördes i Filippinerna där JEV är endemiskt (300 barn, medelålder 5,3 år, intervall 1,2 - 17,3 år). 150 barn följdes upp under tre år utan booster, ytterligare 150 barn fick booster efter 1 år (0,25 ml om barnen var <3 år vid tiden för boostern, 0,5 ml om barnen var 3 år eller äldre) och följdes upp under ytterligare två år. Seroprotektionsfrekvensen (SPR) definierad som neutraliserande antikroppstiter $\geq 1:10$ och geometrisk genomsnittlig titer (GMT) visas i tabell 11. Boosterdosen ledde till en markant ökning av GMT och seroprotektionsfrekvensen förblev kvar på 100 % två år efter boostern.

Tabell 11: Seroprotektionsfrekvens och geometrisk genomsnittlig titer med och utan IXIARO-booster under månad 12, 13, 24 och 36, Intent To Treat-population

	Utan Booster N = 150	Boosterdos 12 månader efter primär immunisering N = 149	
Tidpunkt efter grundimmunisering		0.25 mL Boosterdos N=81	0.5 mL Boosterdos N=67
Seroprotektionsfrekvens % (n/N)			
Månad 12	89.9 (134/149)	97.5 (79/81)	89.6 (60/67)
Månad 13	n.a.	100 (81/81)	100.0 (67/67)
Månad 24	89.0 (130/146)	100 (80/80)	100.0 (67/67)
Månad 36	90.1 (128/142)	100.0 (76/76)	100.0 (67/67)
Geometrisk genomsnittlig titer			
Månad 12	46	67	40
Månad 13	n.a.	2911	1366
Månad 24	50	572	302
Månad 36	59	427	280

n.a. = ej tillgänglig

Immunogenicitet och säkerhet för barn och ungdomar från icke-endemiska länder

Säkerheten och immunogeniciteten för IXIARO utvärderades i en, okontrollerad, öppen klinisk prövning som utfördes i USA, Europa och Australien på friska manliga och kvinnliga försökspersoner som hade planerat att resa till områden med endemisk JEV.

Barn och ungdomar i åldern ≥ 3 till < 18 år fick två vaccindoser på 0,5 ml och barn i åldern ≥ 2 månader till < 3 år fick två vaccindoser på 0,25 ml på dag 0 och dag 28 med intramuskulär injektion. Immunogenicitetsdata utvärderades hos 64 försökspersoner. Värdena för SCR och GMT visas i tabell 12.

Tabell 12: Serokonversionsgrader och geometrisk genomsnittlig titer för JEV-neutraliserande antikropp per vaccindos och åldersgrupp. Intent-to-treat-population

	IXIARO-dos	Tidpunkt	SCR n / N	GMT	95 % KI
Åldersgrupp ≥ 2 månader till < 3 år	0,25 ml	Dag 56	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Månad 7	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Åldersgrupp ≥ 3 till < 18 år	0,5 ml	Dag 56	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Månad 7	90,6 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Varaktighet av antikroppsskydd hos barn och ungdomar från icke-endemiska länder

Varaktigheten av antikroppsskyddet utvärderades under tre år efter primär vaccinering med IXIARO i en okontrollerad, öppen uppföljande klinisk studie som genomfördes i USA, Europa och Australien. Långvariga immunogenicitetsdata utvärderades hos 23 barn, medelåldern var 14,3 år, intervall 3 - 18 år. SPR och GMT visas i tabell 13.

Tabell 13: Seroprotektionsfrekvens och geometrisk genomsnittlig titer för JEV-neutraliserande antikroppar per vaccindos och åldersgrupp. Intent To Treat-population

	Seroprotektionsfrekvens (Frekvens av försökspersoner med PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Geometrisk genomsnittlig titer (plackreduktionsneutraliseringstest) GMT [95 % CI]	
	Efter 0,25 ml dos Primär immunisering	Efter 0,5 ml dos Primär immunisering	Efter 0,25 ml dos Primär immunisering	Efter 0,5 ml dos Primär immunisering
Månad 12	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28; 80]
Månad 24	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
Månad 36	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. 95 % Konfidensintervall kunde inte fastställas (data från enstaka försökspersoner)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inte tillämpligt

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska toxicitetsdata är begränsade.

I en reproduktions- och pre-/postnatal toxicitetsstudie kunde inga vaccinerrelaterade effekter påvisas på reproduktion, fostervikt, överlevnad och utveckling hos avkomman. Emellertid påvisades ofullständig benbildning i vissa delar av skelettet hos gruppen som fick 2 doser, men inte hos gruppen som fick 3 doser. Det är för närvarande svårt att veta om detta fenomen är behandlingsrelaterat eller inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fosfatbuffrad saltlösning som innehåller

natriumklorid,
kaliumdivätefosfat,
dinatriumvätefosfat,
vatten för injektionsvätskor.

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ 1-glas) med gummipropp (klorbutylelastomer).
Förpackningsstorlek med en spruta med eller utan separat nål.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk och får inte användas till mer än en person. Den förfyllda sprutan är klar för användning. Om det inte medföljer någon nål, ska en steril nål användas.

Använd inte om blisterfolien eller förpackningen har skadats.

Vid förvaring kan det förekomma en fin vit fällning och en klar färglös supernatant.

Skaka sprutan väl före administrering för att erhålla en vit, ogenomskinlig, homogen suspension.
Kassera vaccinet om det innehåller partiklar efter skakning eller om det ser missfärgat ut eller om sprutan ser ut att vara skadad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Information om administreringen av en dos på 0,5 ml av IXIARO för personer som är 3 år och äldre

Följ nedanstående steg för att administrera hela dosen på 0,5 ml:

1. Skaka sprutan för att erhålla en homogen suspension.
2. Avlägsna skyddshättan från sprutspetsen genom att vrida den försiktigt. Undvik att bryta eller dra av spetsen eftersom det kan skada sprutan.
3. Fäst en nål vid den förfyllda sprutan.

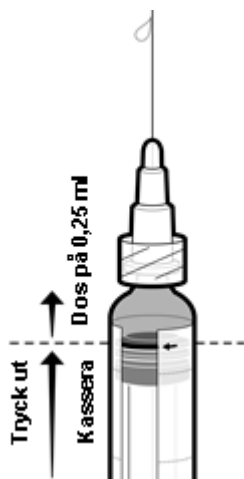
Information om beredningen av en dos på 0,25 ml av IXIARO för användning till barn under 3 år

Följ nedanstående steg för att administrera en dos på 0,25 ml till barn i åldern 2 månader till < 3 år:

1. Skaka sprutan för att erhålla en homogen suspension.
2. Avlägsna skyddshättan från sprutspetsen genom att vrida den försiktigt. Undvik att bryta eller dra av spetsen eftersom det kan skada sprutan.
3. Fäst en nål vid den förfyllda sprutan.
4. Håll sprutan upprätt.
5. Tryck upp kolvproppen till kanten på den röda linjen på sprutkammaren, angiven med en röd pil (se figur 1)*, för att kassera överskott på vaccin.
6. Fäst en ny steril nål innan resten av vaccinet injiceras.

* Om du tryckte upp kolvproppen förbi den röda linjen finns det ingen garanti för att en dos på 0,25 ml återstår och en ny spruta ska användas.

Figur 1: Beredning för administrering av en dos på 0,25 ml



7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 31 mars 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 28 februari 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.>

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IXIARO injektionsvätska, suspension
Vaccin mot japansk encefalit (inaktiverat, adsorberat)
Förpackning för vuxna, ungdomar och barn

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dos (0,5 ml) av IXIARO innehåller:
6 AE (antigenenheter som motsvarar en styrka på ≤ 460 ng ED₅₀) av inaktiverat japanskt encefalitvirus (stam SA₁₄₋₁₄₋₂) (framställt ur vero-celler) adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid (cirka 0,25 mg Al³⁺).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Fosfatbuffrad saltlösning som innehåller natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension.
0,5 ml engångsdos i en förfylld spruta.
0,5 ml engångsdos i en förfylld spruta + en nål

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intramuskulär (im) användning.
Skakas för att erhålla en jämn suspension.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej injiceras intravaskulärt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Sats:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

<Braille krävs ej>

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterfolie

Ren, vit folie utan tryckt information.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Etikett på förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

IXIARO injektionsvätska, suspension
Vaccin mot japansk encefalit
För intramuskulär (im) användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos, 0,5 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

IXIARO injektionsvätska, suspension

Vaccin mot japansk encefalit (inaktiverat, adsorberat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn får detta vaccin. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du och ditt barn kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig och/eller ditt barn. Ge det inte till andra.
- Om du och/eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IXIARO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du och/eller ditt barn får IXIARO
3. Hur IXIARO ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IXIARO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IXIARO är och vad det används för

IXIARO är ett vaccin mot japanskt encefalitvirus.

Vaccinet gör att kroppen producerar ett eget skydd (antikroppar) mot sjukdomen.

IXIARO används för att förebygga infektion med japanskt encefalitvirus (JEV). Viruset förekommer främst i Asien och överförs till människa via mygg som stuckit infekterade djur (exempelvis gris). Många människor som smittas får lindriga symtom eller inga symtom alls. Personer som utvecklar en svår form av sjukdomen får vanligtvis influensaliknande symtom, med feber, köldfrossa, trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. Förvirring och oro kan också förekomma på ett tidigt sjukdomsstadium.

IXIARO ska enbart ges till vuxna, ungdomar, barn och spädbarn i åldern 2 månader och äldre som reser till länder där JEV är endemiskt eller som är utsatta för risk genom sitt arbete.

2. Vad du behöver veta innan du och/eller ditt barn får IXIARO

Använd inte IXIARO:

- om du och/eller ditt barn är allergisk mot det aktiva ämnet eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du och/eller ditt barn har fått en allergisk reaktion efter tidigare vaccination med IXIARO. Tecken på en allergisk reaktion kan vara kliande utslag, andfåddhet och svullnad i ansikte och tunga,
- om du och/eller ditt barn är sjuk med hög feber. I så fall kommer läkaren att skjuta upp vaccinationen.

Varningar och försiktighet

IXIARO får inte injiceras i ett blodkärl.

Grundvaccinationen ska ske minst en vecka före eventuell exponering för japanskt encefalitvirus (JEV).

Tala om för läkaren

- om du och/eller ditt barn har haft några hälsoproblem efter tidigare vaccinationer,
- om du och/eller ditt barn har några andra kända allergier,

- om du och/eller ditt barn har blödningsrubbningar (en sjukdom som gör att du och/eller ditt barn blöder mer än normalt) eller lågt antal blodplättar, vilket ökar risken för blödning eller blåmärken (trombocytopeni),
- om ditt barn är yngre än 2 månader, eftersom IXIARO inte har testats på spädbarn som är yngre än 2 månader,
- om ditt och/eller ditt barns immunförsvar är nedsatt (immunbrist) eller om du och/eller ditt barn tar mediciner som påverkar immunförsvaret (exempelvis kortison eller cancermediciner).

Din läkare kommer att diskutera eventuella risker och fördelar med att använda IXIARO.

Observera följande:

- IXIARO kan inte orsaka sjukdomen som den skyddar mot.
- IXIARO skyddar inte mot infektioner som orsakas av andra virus än japanskt encefalitvirus.
- Som med alla andra vacciner ger vaccination med IXIARO kanske inte skydd i samtliga fall.
- Du bör skydda dig och ditt barn på lämpligt sätt mot myggstick (med lämpliga kläder, myggmedel och myggnät) även efter vaccination med IXIARO.

Andra läkemedel och IXIARO

Enligt undersökningar som har utförts på människor för att utvärdera läkemedlets säkerhet och effekt (kliniska studier) kan IXIARO ges samtidigt med vaccin mot hepatit A och rabiesvaccin.

Tala om för läkare om du och/eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Tala också om ifall du och/eller ditt barn nyligen fått något annat vaccin.

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns inte tillräcklig information om användning av IXIARO på gravida eller ammande kvinnor.

Som en försiktighetsåtgärd ska du undvika IXIARO om du är gravid eller om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

IXIARO har ingen eller försumbar effekt på körförmågan och användning av maskiner.

IXIARO innehåller kalium och natrium

Denna medicin innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per 0,5 ml enkeldos, dvs., huvudsakligen ”kaliumfritt”, och mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml enkeldos, det vill säga huvudsakligen ”natriumfritt”. Denna produkt kan innehålla rester av spår från natriummetabisulfid i mängder under detektionsgränsen.

3. Hur IXIARO ges

Rekommenderad dosering för vuxna, ungdomar och barn i åldern 3 år och äldre är totalt 2 injektioner på vardera 0,5 ml:

- den första injektionen dag 0
- den andra injektionen 28 dagar efter den första injektionen (dag 28).

Vuxna mellan 18 och 65 år kan även vaccineras enligt följande:

- den första injektionen på dag 0
- den andra injektionen 7 dagar efter den första injektionen (dag 7).

Spädbarn och barn i åldern 2 månader till < 3 år

Rekommenderad dosering till spädbarn och barn i åldern 2 månader till < 3 år är totalt 2 injektioner på vardera 0,25 ml:

- den första injektionen dag 0

- den andra injektionen 28 dagar efter den första injektionen (dag 28).

Anvisningar om beredning av dosen på 0,25 ml finns i slutet av denna bipacksedel.

Se till att du och/eller ditt barn fullföljer hela vaccinationsprogrammet på 2 injektioner. Den andra injektionen ska ges minst 1 vecka innan du och/eller ditt barn löper risk att exponeras för japanskt encefalitvirus. Annars kommer du och/eller ditt barn inte att ha ett fullständigt skydd mot sjukdomen.

För vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 år kan en boosterdos ges inom andra året (dvs. 12–24 månader) efter första dosen av den rekommenderade grundimmuniseringen. Hos vuxna kan en andra boosterdos ges 10 år efter den första booster dosen. För äldre personer (äldre än 65 år) kan den första booster dosen ges tidigare. Din läkare beslutar om behovet och tidpunkten för booster doserna.

Administrering

Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ge dig och/eller ditt barn IXIARO som en injektion i överarmsmuskeln (deltoïdmuskeln). Vaccinet ska inte injiceras i ett blodkärl. Om du och/eller ditt barn lider av en blödningsrubbnig kan din läkare eventuellt injicera vaccinet under huden (subkutant) istället.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att få IXIARO

Om du och/eller ditt barn missar en avtalad tid för vaccination ska du tala med läkaren och få en ny tid för den andra injektionen. Utan den andra injektionen kommer du och/eller ditt barn inte att vara fullt skyddad mot sjukdomen. Det finns uppgifter som visar att den andra injektionen kan ges upp till 11 månader efter den första.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Flertalet av biverkningarna listade nedan har rapporterats i kliniska studier. De uppstår vanligtvis inom de första tre dagarna efter vaccinationen, är vanligtvis lindriga och försvinner inom några dagar.

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):

huvudvärk, muskelsmärta, smärta och ömhet på injektionsstället, trötthet

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 100):

illamående, influensaliknande sjukdom, feber, andra reaktioner på injektionsstället (t.ex. rodnad, förhårdnader, svullnad, klåda)

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000):

kräkningar, hudutslag, förändringar i lymfkörtlarna, migrän (bultande huvudvärk, ofta samtidigt med illamående, kräkningar och ljuskänslighet), yrsel, svindel (känsla av att omgivningen rör sig), diarré, magsmärta, svettningar, klåda, köldfrossa, allmän sjukdomskänsla, stelhet i muskler och leder, ledvärk, svaghet, onormala levervärden (förhöjda leverenzzymer)

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000):

hjärklappning, snabba hjärtslag, andningssvårigheter, onormal känslighet i huden (till exempel stickningar), nässelfeber, hudrodnad, smärta i ben eller armar, brist på blodplättar, nervinflammation, svullnad av armar och ben och vrister, smakrubbnig, svullnad av ögonlock, svimning

Ytterligare biverkningar hos barn i åldern 2 månader till < 3 år

Hos barn i åldern 2 månader till < 3 år har följande biverkningar setts mer frekvent jämfört med barn i åldern 3 år till < 12 år, ungdomar och vuxna:

Mycket vanliga: feber (28,9 %), diarré (11,8 %), influensaliknande sjukdom (11,2 %), irritabilitet (11,0 %)

Vanliga: nedsatt aptit, kräkningar, hudutslag
Mindre vanliga: hosta

Rapportering av biverkningar

Om du och/eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IXIARO ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
- Får ej frysas. Vaccin som har varit fryst ska inte användas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används av dig och/eller ditt barn. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

1 dos (0,5 ml) av IXIARO innehåller:

japanskt encefalitvirus stam SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktiverat)^{1,2} 6 AE³
som motsvarar en styrka på ≤ 460 ng ED₅₀

¹ framställt ur vero-celler

² adsorberat på hydratiserad aluminiumhydroxid, (cirka 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigenenheter

Aluminiumhydroxid ingår som adjuvans i vaccinet.

De övriga innehållsämnen är: natriumklorid, kaliumdivätefosfat, dinatriumvätefosfat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IXIARO är en injektionsvätska, suspension (0,5 ml i en glasspruta med eller utan nål, förpackning om 1).

IXIARO är en vit, något mjölkaktig steril suspension som blir homogen när den skakas.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wien

Österrike

E-mail: infoixiaro@valneva.com

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

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

För mer information om detta läkemedel, kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning via följande e-postadress:

infoixiaro@valneva.com

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk och får inte användas till mer än en person. Den förfyllda sprutan är klar för användning. Om det inte medföljer någon nål, ska en steril nål användas.

Använd inte om blisterfolien eller förpackningen har skadats.

Vid förvaring kan det förekomma en fin vit fällning och en klar färglös supernatant.

Skaka sprutan väl före administrering för att erhålla en vit, ogenomskinlig, homogen suspension.

Kassera vaccinet om det innehåller partiklar efter skakning eller om det ser missfärgat ut eller om sprutan ser ut att vara skadad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Information om administreringen av en dos på 0,5 ml av IXIARO för personer som är 3 år och äldre

Följ nedanstående steg för att administrera hela dosen på 0,5 ml:

1. Skaka sprutan för att erhålla en homogen suspension.
2. Avlägsna skyddshättan från sprutspetsen genom att vrida den försiktigt. Undvik att bryta eller dra av spetsen eftersom det kan skada sprutan.
3. Fäst en nål vid den förfyllda sprutan.

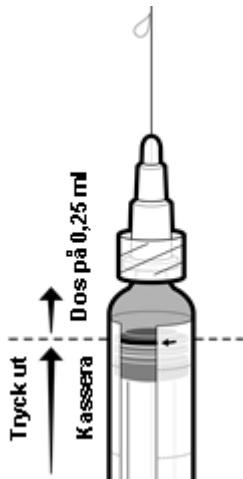
Information om beredningen av en dos på 0,25 ml av IXIARO för användning till barn under 3 år

Följ nedanstående steg för att administrera en dos på 0,25 ml till barn i åldern 2 månader till < 3 år:

1. Skaka sprutan för att erhålla en homogen suspension.

2. Avlägsna skyddshättan från sprutspetsen genom att vrida den försiktigt. Undvik att bryta eller dra av spetsen eftersom det kan skada sprutan.
3. Fäst en nål vid den förfyllda sprutan.
4. Håll sprutan upprätt.
5. Tryck upp kolvproppen till kanten på den röda linjen på sprutkammaren, angiven med en röd pil (se figur 1)*, för att kassera överskottet.
6. Fäst en ny steril nål innan resten av vaccinet injiceras.

*Om du tryckte upp kolvproppen förbi den röda linjen finns det ingen garanti för att en dos på 0,25 ml återstår och en ny spruta ska användas.



Figur 1: Beredning för administrering av en dos på 0,25 ml