

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IXIARO suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv japanskog encefalitisa (inaktivirano, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) cjepiva IXIARO sadrži:

virus japanskog encefalitisa soj SA₁₄-14-2 (inaktiviran)^{1,2} 6 AU³,
što odgovara vrijednosti ≤ 460 ng ED₅₀

¹ proizveden na Vero stanicama

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (približno 0,25 miligrama Al³⁺)

³ antigen jedinica

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po jednoj dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija te manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek može sadržavati ostatak natrijeva metabisulfita koji su ispod granice detekcije.

Fiziološka otopina s fosfatnim puferom 0,0067 M (u PO₄) ima sljedeći sastav fiziološke otopine:

NaCl – 9mg/mL

KH₂PO₄ – 0,144 mg/mL

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/mL

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.

Bistra tekućina s bijelim talogom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IXIARO je indiciran za aktivnu imunizaciju protiv japanskog encefalitisa u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 2 mjeseca i starije.

Primjenu cjepiva IXIARO treba razmotriti u osoba izloženih riziku zbog putovanja ili obavljanja poslovnih aktivnosti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (18 do $\leq$ 65 godina)

Primarno cijepljenje se sastoji od dvije odvojene doze, svaka od 0,5 ml, koje se primaju prema sljedećem konvencionalnom rasporedu:

Prva doza na nulti (0.) dan.

Druga doza: 28 dana nakon prve doze.

Brzi raspored

Osobe u dobi od 18 do $\leq$ 65 godina mogu primiti cjepivo prema brzom rasporedu kako slijedi:

Prva doza na nulti (0.) dan.

Druga doza: 7 dana nakon prve doze.

Bez obzira na primijenjeni raspored, primarna imunizacija trebala bi se dovršiti najmanje jedan tjedan prije potencijalnog izlaganja virusu japanskog encefalitisa (JEV) (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se da osobe koje su primile prvu dozu cjepiva IXIARO i završe primarno cijepljenje s 2. dozom cjepiva IXIARO.

Ako se ne dovrši primarna imunizacija s dvije injekcije, možda se neće postići potpuna zaštita od bolesti. Postoje podaci da primanje druge injekcije u razdoblju do 11 mjeseci nakon prve doze rezultira visokim stopama serokonverzije (vidjeti dio 5.1).

Docjepljivanje (booster doza)

Docjepljivanje (treća doza) treba se obaviti tijekom druge godine (tj. u razdoblju od 12 do 24 mjeseci) od primarne imunizacije, a prije potencijalne ponovne izloženosti virusu japanskog encefalitisa (JEV).

Osobe koje su izložene stalnom riziku od japanskog encefalitisa (osoblje koje radi u laboratoriju ili osobe koje borave u endemskim područjima) trebaju se docijepiti 12 mjeseci nakon primarne imunizacije (vidjeti dio 5.1).

Prema dugoročnim podacima o seroprotekciji nakon prve booster doze primijenjene 12 do 24 mjeseca nakon primarne imunizacije, drugo docjepljivanje je potrebno obaviti 10 godina nakon prve booster doze, prije potencijalne izloženosti virusu japanskog encefalitisa (JEV).

Starije osobe (> 65 godina)

Primarna serija cijepljenja sastoji se od dvije zasebne doze, svaka od po 0,5 ml, u skladu sa sljedećim standardnim rasporedom:

Prva doza na 0. dan.

Druga doza: 28 dana nakon prve doze.

Primarna imunizacija trebala bi se dovršiti najmanje jedan tjedan prije potencijalnog izlaganja virusu japanskog encefalitisa (JEV) (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se da osobe koje su primile prvu dozu cjepiva IXIARO primarno cijepljenje završe tako da i 2. doza bude cjepivo IXIARO.

Ako se ne dovrši primarna imunizacija s dvije injekcije, možda se neće postići potpuna zaštita od bolesti. Postoje podaci da primanje druge injekcije u razdoblju do 11 mjeseci nakon prve doze rezultira visokim stopama serokonverzije (vidjeti dio 5.1).

Docjepljivanje

Kao i kod mnogih cjepiva, imunološki odgovor na cjepivo IXIARO u starijih osoba je slabiji nego u mlađih odraslih osoba. Trajanje zaštite u starijih osoba neizvjesno je, stoga se prije daljnjeg izlaganja virusu japanskog encefalitisa (JEV) treba razmotriti docjepljivanje (treća doza). Dugoročna seroprotekcija nakon docjepljivanja nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 3 godine do < 18 godina

Primarno cijepljenje sastoji se od dvije zasebne doze od po 0,5 ml u skladu sa sljedećim rasporedom:

Prva doza na 0. dan.

Druga doza: 28 dana nakon prve doze.

Djeca u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine

Primarno cijepljenje sastoji se od dvije zasebne doze od po 0,25 ml u skladu sa sljedećim rasporedom:

Prva doza na 0. dan.

Druga doza: 28 dana nakon prve doze.

Za upute o pripremanju doze od 0,25 ml za djecu u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine vidjeti dio 6.6.

Preporučuje se da osobe koje su primile prvu dozu cjepiva IXIARO i završe primarno cijepljenje s 2. dozom cjepiva IXIARO.

Docjepljivanje (djeca i adolescenti)

Docjepljivanje (treća doza) treba se obaviti tijekom druge godine (tj. u razdoblju od 12 do 24 mjeseca) od primarne imunizacije, a prije potencijalne ponovne izloženosti virusu japanskog encefalitisa (JEV).

Djeca i adolescenti koji su izloženi stalnom riziku od japanskog encefalitisa (koji borave u endemskim područjima) trebaju se docijepiti 12 mjeseci nakon primarne imunizacije (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti u dobi od 3 godine do < 18 godina trebaju obaviti docjepljivanje jednom dozom cjepiva od 0,5 ml.

Djeca u dobi od 14 mjeseci do < 3 godine trebaju obaviti docjepljivanje jednom dozom cjepiva od 0,25 ml.

Za upute o pripremanju doze od 0,25 ml za djecu u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine vidjeti dio 6.6.

Nisu prikupljeni dugoročni podaci o seroprotekciji za razdoblje dulje od dvije godine nakon prvog docjepljivanja provedenog jednu godinu nakon primarne imunizacije u djece.

Djeca mlađa od 2 mjeseca

Sigurnost primjene i djelotvornost cjepiva IXIARO u djece mlađe od 2 mjeseca nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularno, injekcijom u deltoidni mišić. U dojenčadi se za injiciranje može upotrijebiti anterolateralna strana bedra. IXIARO se nikada ne smije primijeniti intravaskularno.

Kada se cjepivo IXIARO primjenjuje istodobno s injekcijskim cjepivima, cjepiva treba primijeniti zasebnim štrcaljkama na suprotnim mjestima injiciranja.

IXIARO se iznimno može primijeniti supkutano bolesnicima s trombocitopenijom ili poremećajima krvarenja jer se krvarenje može pojaviti nakon intramuskularne primjene cjepiva. Supkutana primjena mogla bi dovesti do nedostatne reakcije na cjepivo (vidjeti dio 4.4). Međutim, treba napomenuti da ne postoje podaci o kliničkoj djelotvornosti koji bi podupirali supkutanu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na ostatke protaminsulfata, formaldehida, goveđeg serumskog albumina, DNK stanice domaćina, natrijeva metabisulfita (vidjeti dio 2.), proteine stanice domaćina.

Osobama koje pokazuju znakove preosjetljivosti nakon primanja prve doze cjepiva ne smije se dati drugu dozu.

Cijepljenje se u osoba s teškim akutnim febrilnim stanjima mora odgoditi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno zabilježiti naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Kao kod svih injekcijskih cjepiva, odgovarajuće liječenje i medicinski nadzor trebaju uvijek biti na raspolaganju za rijetke slučajeve anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

IXIARO se ni u kojim okolnostima ne smije primijeniti intravaskularno.

Kao i sva druga cjepiva, IXIARO ne mora dovesti do zaštite u svim slučajevima.

IXIARO ne pruža zaštitu od encefalitisa uzrokovanog drugim mikroorganizmima.

Kao i druge intramuskularne injekcije, ovo se cjepivo ne bi trebalo davati intramuskularno osobama s trombocitopenijom, hemofilijom ili drugim poremećajima krvarenja (vidjeti dio 4.2).

U odraslih stopa serokonverzije od 29,4 % uočena je 10 dana nakon prvog i.m. cijepljenja, a stopa od 97,3 % tjedan dana nakon drugog i.m. cijepljenja u konvencionalnom rasporedu. Nakon imunizacije prema brzom rasporedu uočena je stopa serokonverzije od 99 % 7 dana nakon drugog i.m. cijepljenja. Dakle, primarnu imunizaciju trebalo bi završiti barem jedan tjedan prije potencijalne izloženosti virusu japanskog encefalitisa (JEV).

Zaštita protiv japanskog encefalitisa nije osigurana sve dok se ne primi druga doza.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena cjepiva IXIARO s drugim cjepivima:

U kliničkim ispitivanjima procjenjivana je istodobna primjena cjepiva IXIARO s inaktiviranim cjepivom protiv hepatitisa A i s inaktiviranim cjepivom protiv bjesnoće prema dva različita rasporeda. Nije bilo interferencije s imunološkim odgovorom na cjepivo protiv virusa japanskog encefalitisa (JEV) niti na cjepivo protiv virusa hepatitisa A ili bjesnoće (vidjeti dio 5.1).

Sigurnosni profili cjepiva IXIARO i ostalih ispitivanih cjepiva nisu kompromitirani kod istodobne primjene.

U bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju ili bolesnika s imunodeficijencijom možda se neće postići adekvatan imunološki odgovor.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece i adolescenata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o uporabi cjepiva IXIARO u trudnica.

U ispitivanjima na životinjama dobiveni su nalazi nejasnog kliničkog značaja (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru predostrožnosti, treba izbjegavati korištenje cjepiva IXIARO tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se IXIARO u majčino mlijeko.

Ne očekuju se učinci na novorođenčad/dojenčad jer je sistemska izloženost dojilja cjepivu IXIARO zanemariva. Međutim, u nedostatku podataka i kao mjera predostrožnosti primjenu cjepiva IXIARO treba izbjegavati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanje na štakorima nije pokazalo učinke vezane uz cjepivo na reproduktivnost ženki, težinu fetusa, preživljavanje i razvoj mladunčadi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IXIARO ima zanemariv ili nikakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost cjepiva IXIARO procjenjivana je u kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima na 5021 zdravih odraslih osoba (iz ne-endemskih zemalja) i 1559 djece i adolescenata (većinom iz endemskih zemalja).

Sistemske nuspojave javile su se u oko 40 % cijepljenih ispitanika, a približno 54 % ispitanika je imalo reakcije na mjestu injiciranja. Obično se javljaju u prva tri dana nakon cijepljenja, blage su i prolaze u roku od nekoliko dana. U razdoblju između prve i druge doze ili nakon docjepljivanja nije zabilježeno povećanje broja nuspojava u odraslih.

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih su glavobolja (20 % ispitanika), mialgija (13 %), bol na mjestu injiciranja (33 %), osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja (33 %) i umor (12,9 %).

Najčešće prijavljene nuspojave u djece i adolescenata su pireksija, proljev, bolest nalik gripi, razdražljivost, bol na mjestu injiciranja, osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja i crvenilo na mjestu injiciranja (vidjeti tablicu 1).

Nuspojave su navedene prema sljedećoj učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $<1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$

Odrasli i populacija starijih osoba (> 65 godina)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: limfadenopatija

Rijetko: trombocitopenija

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Manje često: migrena, omaglica

Rijetko: parestezija, neuritis, disgeuzija, sinkopa*

Poremećaji oka

Rijetko: edem očnog kapka

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vrtoglavica

Srčani poremećaji

Rijetko: palpitacije, tahikardija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: dispneja

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

Manje često: povraćanje, proljev, bol u abdomenu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: osip, pruritus, hiperhidroza

Rijetko: urtikarija, eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često: mialgija

Manje često: mišićno-koštana ukočenost, artralgija

Rijetko: bol u ekstremitetima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: bol na mjestu injiciranja, osjetljivost na mjestu injiciranja, umor

Često: bolest slična gripi, pireksija, druge reakcije na mjestu injiciranja, npr. crvenilo, otvrdnuće, otekline, svrbež

Manje često: zimica, malaksalost, astenija

Rijetko: periferni edem

Pretrage

Manje često: porast jetrenih enzima

*prijavljeno i na temelju iskustava nakon stavljanja u promet

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 mjeseca do <18 godina)

Tablica 1: Učestalost nuspojava zapaženih u djece koja su primila dozu od 0,25 ml (u dobi od 2 mjeseca do <3 godine) i u djece i adolescenata koji su primili dozu od 0,5 ml (u dobi od 3 godina do <18 godina)

Klasifikacija organskih sustava Preporučeni izraz	Učestalost nuspojava (%) prema dozi/dobi	
	0,25 ml N=783 2 mjeseca do <3 godine	0,5 ml N=628 3 do <18 godina
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Limfadenopatija	0,1	0,0
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Smanjen apetit	8,2	1,9
Poremećaji živčanog sustava		
Glavobolja	2,9	6,1
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Kašalj	0,5	0,3
Poremećaji probavnog sustava		
Proljev	11,9	1,4
Povraćanje	7,3	1,9
Mučnina	3,9	1,9
Bol u abdomenu	0,1	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Osip	6,3	1,4
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Mijalgija	3,0	7,1
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Pireksija	28,5	10,4
Bolest slična gripi	10,9	2,9
Razdražljivost	10,9	1,9
Umor	3,5	3,5
Crvenilo na mjestu injiciranja	10,0	4,1
Bol na mjestu injiciranja	6,1	14,1
Osjetljivost na dodir na mjestu injiciranja	4,2	14,7
Oticanje na mjestu injiciranja	3,6	2,2
Otvrdnuće na mjestu injiciranja	1,2	1,9
Svrbež na mjestu injiciranja	0,6	1,6
Pretrage		
Povišeni jetreni enzimi	0,5	0,2

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi koji se odnose na predoziranje.

Pedijatrijska populacija:

Nema zabilježenih slučajeva predoziranja u pedijatrijskoj populaciji. Nehotična primjena doze od 0,5 ml cjepiva IXIARO kod djece u dobi od 1 do <3 godine ne predstavlja zabrinutost po pitanju sigurnosti (dio 5.1.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, virusna cjepiva, cjepiva protiv encefalitisa. ATK oznaka: J07BA02

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja cjepiva protiv japanskog encefalitisa (JE) nije u potpunosti jasan. Ispitivanja na životinjama pokazala su da cjepivo potiče imunološki sustav na stvaranje protutijela protiv virusa japanskog encefalitisa koja su najčešće zaštitna. Ispitivanja provokacije (engl. *challenge studies*) provedena su na miševima koji su primali humani antiserum na cjepivo IXIARO. Ova su ispitivanja pokazala da su gotovo svi miševi u kojih je titar testa neutralizacije redukcije plaka iznosio najmanje 1:10 bili zaštićeni od smrtonosne provokacije virusom japanskog encefalitisa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nisu provedena prospektivna ispitivanja djelotvornosti. Imunogenost cjepiva IXIARO proučavana je u oko 3119 zdravih odraslih osoba uključenih u sedam randomiziranih, kontroliranih i pet nekontroliranih ispitivanja faze 3 te u približno 550 zdrave djece uključene u dva randomizirana, kontrolirana i dva nekontrolirana klinička ispitivanja faze 3.

Pivotalno ispitivanje imunogenosti (odrasli)

Imunogenost cjepiva procijenjena je u randomiziranom, aktivno kontroliranom, slijepom za promatrača, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze 3, koje je uključivalo 867 zdravih muških i ženskih ispitanika koji su primali IXIARO ili cjepivo JE VAX odobreno u SAD-u za JEV (primijenjeno na 0., 7. i 28. dan, supkutano injekcijom). Ko-primarni ishod bila je stopa serokonverzije (titar anti-JEV protutijela $\geq 1:10$) i geometrijska sredina titra (engl. *geometric mean titer*, GMT) 56. dana, procijenjeno testom neutralizacije redukcije plaka (PRNT) za cijelu ispitivanu populaciju.

Do 56. dana udio ispitanika sa serokonverzijom bio je sličan za obje ispitivane skupine (96,4 % za IXIARO i 93,8 % za JE VAX). Do 56. dana GMT je porastao na 243,6 za IXIARO i 102,0 za JE VAX. Imunološki odgovor na IXIARO nije bio inferioran onom koji izaziva JE VAX (Tablica 2).

Tablica 2: Stope serokonverzije i geometrijske sredine titra za cjepiva IXIARO i JE VAX u populaciji po protokolu (per-protocol). Titar neutralizirajućih protutijela protiv JEV-a izmjeren je za soj JEV-a SA₁₄-14-2.

Stopa serokonverzije		
Vremenska točka	IXIARO N=365	JE-VAX N=370

	% (n)	% (n)
0. posjet (probir)	0	0
3. posjet (28. dan)	54 (197)	86,8 (321)
4. posjet (56. dan)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrijska sredina titra (prema testu neutralizacije redukcije plaka)		
Vremenska točka	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
0. posjet (probir)	5,0 (365)	5,0 (370)
3. posjet (28. dan)	17,4 (363)	76,9 (367)
4. posjet (56. dan)	243,6 (361)	102,0 (364)

Učinak životne dobi na imunološki odgovor na IXIARO i JE-VAX ocijenjen je kao sekundarni ishod u ovom aktivno kontroliranom ispitivanju, uspoređujući ispitanike u dobi ≥ 50 godina (N = 262, prosječna dob 59,8) s onima ispod 50 godina starosti (N = 605, prosječna dob 33,9).

Nije bilo značajne razlike između stopa serokonverzije za IXIARO i JE-VAX u ispitanika u dobi <50 godina u odnosu na one u dobi ≥ 50 godina, na 28. niti na 56. dan nakon cijepljenja. U skupini koja je primila JE VAX geometrijska sredina titra 28. dana bila je značajno viša u ispitanika u dobi <50 godina nego onih u dobi ≥ 50 godina (80,9 naspram 45,9, $p=0,0236$), ali 56. dana više nije bilo značajne razlike. U skupini koja je primala IXIARO nije bilo značajnog učinka dobi na geometrijsku sredinu titra. U ispitanika u dobi <50 godina u odnosu na one u dobi ≥ 50 godina 28. ili 56. dana nije bilo značajne razlike između stopa serokonverzije ni u jednoj skupini liječenja.

Trajnost protutijela (odrasli)

Trajnost protutijela procijenjena je u nekontroliranom kliničkom ispitivanju praćenja faze 3, u koje su bili uključeni ispitanici koji su završili dva pivotalna ispitivanja i koji su primili najmanje jednu dozu cjepiva IXIARO. Dugoročna imunogenost cjepiva IXIARO procijenjena je na podskupini od 181 ispitanika do 24. mjeseca nakon prvog cijepljenja lijekom IXIARO (populacija planirana za liječenje, engl. *intention to treat (ITT) population*) i na 152 ispitanika do 36. mjeseca nakon prvog cijepljenja lijekom IXIARO.

Stope $PRNT_{50} \geq 1:10$ i GMT u 2., 6., 12., 24. i 36. mjesecu prikazane su u Tablici 3 za ITT populaciju.

Tablica 3 Stope $PRNT_{50} \geq 1:10$ i geometrijska sredina titra (GMT) u 2., 6., 12., 24. i 36. mjesecu nakon cijepljenja cjepivom IXIARO (ITT populacija)

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

Promatrani pad GMT-a u skladu je s očekivanim i može se usporediti s podacima za druga inaktivirana cjepiva protiv JE.

U drugom otvorenom ispitivanju praćenja faze 3, procijenjena je postojanost protutijela do 24 mjeseca nakon primarnog cijepljenja. U ovo ispitivanje praćenja uključeno je ukupno 116 ispitanika koji su primili cjepivo IXIARO prema preporučenom primarnom rasporedu. Stopa $PRNT_{50} \geq 1:10$ je bila 82,8 % (95 % CI: 74,9, 88,6, N = 116) u 6. mjesecu, a 58,3 % u 12. mjesecu (95 % CI: 49,1, 66,9, N=115). U 24. mjesecu je stopa $PRNT_{50} \geq 1:10$ bila 48,3 % (95 % CI: 39,4, 57,3, N = 116) u ispitanika koji su završili preporučenu primarnu imunizaciju. GMT je u tih ispitanika bio 16,2 (95 % CI: 13,8, 19,0) u 24. mjesecu.

Docjepljivanje (odrasli)

U nekontroliranom, otvorenom ispitivanju faze 3 obavljeno je docjepljivanje jednom dozom cjepiva IXIARO od 6 µg (0,5 ml), 15 mjeseci nakon primarne imunizacije. Svih 198 ispitanika bilo je uključeno u ITT populaciju i populaciju koja je primila barem jedno cijepljenje (engl. *safety population*).

Stope PRNT₅₀ ≥ 1:10 i GMT tijekom vremena prikazani su u Tablici 4:

Tablica 4 Stope PRNT₅₀ ≥ 1:10 i GMT prije i u 1., 6. i 12. mjesecu nakon docjepljivanja jednom dozom od 6 µg (0,5 ml) 15 mjeseci nakon preporučene primarne imunizacije cjepivom IXIARO (ITT populacija)

	Stopa PRNT ₅₀ ≥ 1:10		GMT	
		95 % CI		95 % CI
Prije docjepljivanja, 0. dan (n = 198)	69,2 %	[62,4 %, 75,2 %]	22,5	[19,0, 26,7]
28. dan (n = 198)	100,0 %	[98,1 %, 100,0 %]	900,1	[742,4, 1.091,3]
6. mjesec (n = 197)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	487,4	[390,7, 608,1]
12. mjesec (n = 194)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	361,4	[294,5, 443,5]

Perzistiranje protutijela nakon docjepljivanja (odrasli)

U prethodno opisanom nekontroliranom, otvorenom nastavku ispitivanja docjepljivanja, 67 ispitanika praćeno je radi određivanja titra JEV neutralizirajućih protutijela otprilike 6 godina nakon booster doze. 96 % ispitanika (64/67) još je imalo zaštitne razine protutijela (PRNT₅₀ ≥ 1:10), uz GMT 148 (95 % CI: 107; 207). Primijenjen je matematički model za projiciranje prosječnog trajanja zaštite. Na temelju ovog modela, procjenjuje se da će prosječno trajanje zaštite iznositi 14 godina te da će 75 % cijepljenih osoba zadržati zaštitne razine protutijela (PRNT₅₀ ≥ 1:10) tijekom 10 godina. Stoga se drugo docjepljivanje treba obaviti 10 godina nakon prve booster doze primljene jednu godinu nakon primarne imunizacije, prije potencijalne izloženosti virusu japanskog encefalitisa (JEV).

Brzi raspored imunizacije (odrasli)

Imunogenost cjepiva IXIARO primijenjenog prema brzom rasporedu cijepljenja procijenjena je u randomiziranom ispitivanju faze 3, slijepom za promatrača. Ukupno je 217 ispitanika u dobi od 18 do ≤ 65 godina primilo cjepivo IXIARO s inaktiviranim cjepivom protiv bjesnoće (Rabipur) prema brzom rasporedu imunizacije na 0. dan i 7. dan, a 56 ispitanika primilo je samo cjepivo IXIARO prema konvencionalnom rasporedu imunizacije na 0. i 28. dan. Udio ispitanika sa serokonverzijom do 7. i do 28. dana nakon posljednje imunizacije bio je sličan za oba rasporeda. Stope serokonverzije i titri protutijela također su ostali usporedivo visoki do 12 mjeseci nakon prve imunizacije u oba rasporeda (Tablica 5).

Brzi raspored ispitan je na istodobnoj primjeni cjepiva IXIARO i Rabipur, ali može se koristiti i za zasebnu primjenu cjepiva IXIARO, jer nije uočena imunološka interferencija ta dva cjepiva (vidjeti dio 4.5).

Tablica 5: Stope serokonverzije i geometrijske sredine titra (GMT) neutralizirajućih anti-JEV protutijela na 0., 14., 21., 35., 56. i 365. dan nakon imunizacije cjepivom IXIARO i inaktiviranim cjepivom protiv bjesnoće prema brzom rasporedu te samim cjepivom IXIARO prema konvencionalnom rasporedu (populacija po protokolu)

	Stopa serokonverzije (Stopa ispitanika s PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (test neutralizacije redukcije plaka)	
	Brzi raspored % (n/N)	Konvencionalni raspored % (n/N)	Brzi raspored (N)	Konvencionalni raspored (N)
Plan cijepljenja	IXIARO 0.,7. dan Rabipur 0.,3.,7., dan	IXIARO 0.,28. dan -	IXIARO 0.,7. dan Rabipur 0.,3.,7. dan	IXIARO 0., 28. dan -
0. dan	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
14. dan	99 (206/209)	NP	715 (209)	NP
21. dan	100 (207/208)	NP	1255 (208)	NP
35. dan	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
56. dan	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
365. dan	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NP= nije primjenjivo

Nepotpuna primarna imunizacija (odrasli)

Imunogenost docjepljivanja također je procijenjena u ispitivanju u kojem je analizirana postojanost imunosti nakon različitih režima primarnog cijepljenja (2x6 µg: N=116, 1x12µg: N=116 ili 1x6 µg: N=117). Docjepljivanje u jednoj dozi od 6 µg (0,5 ml) primijenjeno je u 11. ili 23. mjesecu nakon prve doze ispitanicima za koje je utvrđeno da su seronegativni (PRNT₅₀ titar <1:10) u 6. mjesecu i/ili 12. mjesecu nakon primarne imunizacije. Rezultati pokazuju da se druga injekcija primarne imunizacije može dati do 11 mjeseci nakon prve doze. Imunološki odgovor na daljnje doze u različitim vremenima nakon potpune ili nepotpune primarne imunizacije prikazan je u Tablici 6.

Tablica 6 Stopa serokonverzije (SCR) i geometrijska sredina titra (GMT) u četvrtom tjednu nakon docjepljivanja s jednom dozom od 6 µg u ispitanika s PRNT₅₀ <1:10 (PRNT₅₀ <1:10 znači da ispitanik više nije serološki zaštićen) u 11. mjesecu ili 23. mjesecu nakon preporučene primarne imunizacije (2x 6 µg) ili nepotpune (1x6 µg) primarne imunizacije cjepivom IXIARO (ITT populacija)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% CI]
Docjepljivnje nakon preporučene primarne imunizacije (2x6 µg)				
Docjepljivnje u 11. mjesecu	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7, 1198,2]
Docjepljivnje u 23. mjesecu	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7, 4384,4]
Druga doza nakon nepotpune primarne imunizacije (1x6 µg)				
Druga doza u 11. mjesecu	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3, 692,3]
Druga doza u 23. mjesecu	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2, 3702,9]

Istodobna primjena (odrasli)

Istodobna primjena cjepiva IXIARO s inaktiviranim cjepivom protiv virusa hepatitisa A (HAV) (HAVRIX 1440)

Istodobna primjena cjepiva IXIARO s inaktiviranim cjepivom protiv virusa hepatitisa A (HAVRIX 1440), istražena je u jednom kliničkom ispitivanju. Nije bilo interferencije s imunološkim odgovorom na virus japanskog encefalitisa (JEV) i virus hepatitisa A (HAV). Istodobna primjena cjepiva IXIARO i inaktiviranog cjepiva protiv hepatitisa A pokazala se neinferiornom u odnosu na zasebnu primjenu tih cjepiva, obzirom na geometrijsku sredinu titra (GMT) neutralizirajućih anti-JEV protutijela i HAV protutijela i obzirom na stope serokonverzije oba tipa protutijela (Tablica 7).

Tablica 7 Stope serokonverzije i geometrijska sredina titra neutralizirajućih anti-JEV protutijela 56.-og dana i stope serokonverzije i geometrijska sredina titra protutijela na HAV 28.-og dana u per-protokol populaciji

Stope serokonverzije (SCR) i geometrijska sredina titra (GMT) neutralizirajućih anti-JEV protutijela 56.-og dana			
	% s 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]
Stope serokonverzije (SCR) i geometrijska sredina titra (GMT) protutijela za HAV 28.-og dana			
	% s 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]

Istodobna primjena cjepiva IXIARO s inaktiviranim cjepivom protiv bjesnoće (Rabipur):

U ispitivanju faze 3 slijepom za promatrača, istodobna primjena cjepiva IXIARO i Rabipur ispitivana je kod odraslih osoba od 18 do ≤ 65 godina starosti u usporedbi sa zasebnim cijepljenjem jednim od tih cjepiva prema konvencionalnom rasporedu. Nije uočena interferencija s obzirom na geometrijsku sredinu titra (GMT) i stope serokonverzije neutralizirajućih anti-JEV protutijela (Tablica 8). Nije bilo ni interferencija s imunološkim odgovorom na Rabipur.

Tablica 8: Stope serokonverzije (stopa ispitanika s $PRNT_{50} \geq 1:10$) i geometrijske sredine titra (GMT) (test neutralizacije redukcije plaka) za neutralizirajuća anti-JEV protutijela nakon primjene cjepiva IXIARO i Rabipur prema konvencionalnom rasporedu, populacija po protokolu

Stope serokonverzije i geometrijska sredina titra JEV neutralizirajućih protutijela na 56. dan		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95% CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Rasporedi cijepljenja: IXIARO: 0./28. dan, Rabipur: 0./7./28. dan.

Imunogenost kod starijih osoba (>65 godina)

Imunogenost cjepiva IXIARO procijenjena je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u 200 zdravih starijih odraslih osoba u dobi od > 65 do 83 godine, uključujući ispitanike sa stabilnim osnovnim stanjima

poput hiperkolesterolemije, hipertenzije, kardiovaskularne bolesti ili dijabetesa mellitusa neovisnog o inzulinu. JEV neutralizirajuća protutijela utvrđena su 42 dana nakon druge doze prve serije (70. dan). Starije odrasle osobe pokazuju slabiji imunološki odgovor na cijepljenje u usporedbi s mlađim odraslim osobama ili djecom kada je riječ o stopama serokonverzije (postotak ispitanika s titrom PRNT₅₀ ≥1:10) i geometrijskoj sredini titra (Tablica 9).

Tablica 9: Stope serokonverzije i geometrijska sredina titra JEV neutralizirajućih protutijela na 70. dan u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent to treat*), za cjelokupnu populaciju u ispitivanju i stratificirano po dobnim skupinama

Stope serokonverzije i geometrijska sredina titra JEV neutralizirajućih protutijela na 70. dan				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Cjelokupna populacija u ispitivanju	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Dobna skupina od >65 do <75godina	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Dobna skupina ≥75 godina	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju faze 2 u zdrave indijske djece u dobi od ≥1 godine do <3 godine, 24 djece je cijepljeno s 0,25 ml cjepiva IXIARO (odobrena doza za tu dobnu skupinu), a 24 djece je primilo dozu za odrasle od 0,5 ml. Podaci su ograničeni, ali nije bilo razlike u sigurnosnom profilu između doze od 0,25 ml i doze od 0,5 ml u toj dobnj skupini.

Imunogenost i sigurnost primjene cjepiva IXIARO u djece i adolescenata u JEV-endemskim zemljama
Sigurnost primjene i imunogenost cjepiva IXIARO procijenjene su u randomiziranom, kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom na Filipinima gdje je JEV endemičan. Sigurnosni profil cjepiva IXIARO uspoređen je s kontrolnim cjepivima Havrix (cjepivo protiv hepatitisa A, pedijatrijska formulacija 720 EL.U./0,5 ml) i Prevenar (pneumokokno 7-valentno konjugirano cjepivo [Diphtheria CRM197 protein]). Procjena imunogenosti provedena je na podskupini populacije u ispitivanju i uključivala je određivanje stope serokonverzije (SCR), definirane kao titar neutralizirajućih protutijela na virus JE ≥1:10, udio ispitanika koji su postigli najmanje četverostruki porast titra protutijela i geometrijsku sredinu titra (GMT) na 56. dan i 7. mjesec, po dozi i po dobnj skupini. Imunološki odgovori na IXIARO prikazani su u tablici 10.

Tablica 10 Stope serokonverzije, udio ispitanika s najmanje četverostrukim porastom titra neutralizirajućih protutijela na virus JE i geometrijska sredina titra, na početku, 56. dan i 7. mjesec, stratificirano po dobnim skupinama, u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent to treat*)

Doza cjepiva	0,25 ml			0,5 ml	
Dobna skupina	2 mjeseca – <6 mjeseci	6 mjeseci – <12 mjeseci	1 godina – < 3 godine	3 godine - < 12 godina	12 godina - < 18 godina
Stopa serokonverzije % (n/N)					
Prije cijepljenja	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
56. dan	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
7. mjesec	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Udio ispitanika koji su postigli ≥4-struko povećanje titra JEV protutijela % (n/N)					

56. dan	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. mjesec	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrijska sredina titra (N)					
Prije cijepljenja	8,42 (10)	5 ^o (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. dan	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7. mjesec	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Negativni titri prije cijepljenja imputirani su na 5.

Sigurnost primjene i podnošljivost ocjenjivani su na cijeloj populaciji u ispitivanju. Roditelji ili ispitanici zapisivali su štetne događaje u karticu dnevnika prvih sedam dana nakon svakog cijepljenja. Roditelje ili ispitanike pitalo se o svakom neželjenom štetnom događaju na dan drugog cijepljenja i pri osobnoj posjeti uključujući i pregled liječnika 28 dana (56. dan) i 6 mjeseci (7. mjesec) nakon druge doze. Sigurnosni profil cjepiva IXIARO mogao se usporediti s cjepivima Havrix ili Prevenar.

Perzistiranje protutijela i docjepljivanje u djece i adolescenata u JEV-endemskim zemljama

Perzistiranje JEV neutralizirajućih protutijela nakon primarne imunizacije te sigurnost i imunogenost booster doze cjepiva IXIARO 12 mjeseci nakon primarne imunizacije procijenjene su u randomiziranom, kontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom na Filipinima, gdje je JEV endemski (300 djece, prosječna dob 5,3 godine, raspon 1,2 – 17,3 godine). Praćeno je 150 djece u razdoblju od tri godine bez docjepljivanja, dodatnih 150 djece docijepljeno je nakon 1 godine (0,25 ml za dob < 3 godine u vrijeme docjepljivanja; 0,5 ml za dob 3 ili više godina) te je praćeno sljedeće dvije godine. Stopa seroprotekcije (engl. *seroprotection rate*, SRP) definirana kao titar neutralizirajućih protutijela $\geq 1:10$ i geometrijska sredina titra (GMT) predstavljena je u Tablici 11. Docjepljivanje je dovelo do izraženog povećanja geometrijske sredine titra, a stopa seroprotekcije ostala je na 100 % dvije godine nakon docjepljivanja.

Tablica 11: Stope seroprotekcije i geometrijske sredine titra sa i bez docjepljivanja cjepivom IXIARO u 12., 13., 24. i 36. mjesecu u populaciji predviđenoj za liječenje

	Bez docjepljivanja N = 150	Docjepljivanje 12 mjeseci nakon primarne imunizacije N = 149	
Vremenska točka nakon primarne imunizacije		Booster doza od 0,25 ml N=81	Booster doza od 0,5 ml N=67
Stopa seroprotekcije % (n/N)			
12. mjesec	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13. mjesec	n.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24. mjesec	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36. mjesec	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Geometrijska sredina titra			
12. mjesec	46	67	40
13. mjesec	n.d.	2911	1366

24. mjesec	50	572	302
36. mjesec	59	427	280

n.d. = nije dostupno

Imunogenost i sigurnost primjene u djece i adolescenata u ne-endemskim zemljama

Sigurnost primjene i imunogenost cjepiva IXIARO procijenjene su u nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom u Sjedinjenim Državama, Europi i Australiji na zdravim muškim i ženskim ispitanicima koji su planirali putovanje u JEV endemska područja. Djeca i adolescenti u dobi od ≥ 3 do < 18 godina primili su dvije doze cjepiva od 0,5 ml, a djeca u dobi od ≥ 2 mjeseca do < 3 godine primila su dvije doze cjepiva od 0,25 ml na 0. i 28. dan, intramuskularnom injekcijom. Podaci o imunogenosti procijenjeni su za 64 ispitanika. SCR (skraćeno od engl. *seroconversion rate*) i GMT vrijednosti prikazane su u tablici 12.

Tablica 12: Stope serokonverzije (SCR) i geometrijske sredine titra (GMT) JEV neutralizirajućih protutijela po dozi cjepiva i dobnoj skupini. Populacija predviđena za liječenje

	IXIARO doza	Vremenska točka	SCR n / N	GMT	95 % CI
Dobna skupina od ≥ 2 mjeseca do < 3 godine	0,25 ml	56. dan	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. mjesec	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Dobna skupina od ≥ 3 do < 18 godina	0,5 ml	56. dan	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7. mjesec	90,6 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Perzistiranje protutijela u djece i adolescenata u ne-endemskim zemljama

Perzistiranje protutijela procijenjeno je za razdoblje od tri godine nakon primarnog cijepljenja cjepivom IXIARO u nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju praćenja provedenom u Sjedinjenim Američkim Državama, Europi i Australiji. Dugoročni podaci o imunogenosti procijenjeni su za 23 djece (prosječna dob 14,3 godine, raspon 3 – 18 godina). Stope seroprotekcije (SPR) i geometrijske sredine titra (GMT) prikazane su u Tablici 13.

Tablica 13: Stope seroprotekcije i geometrijske sredine titra JEV neutralizirajućih protutijela po dozi cjepiva i dobnoj skupini. Populacija predviđena za liječenje

	Stopa seroprotekcije (Stopa ispitanika s PRNT ₅₀ $\geq 1:10$) % (n/N)		Geometrijska sredina titra (neutralizacijski test redukcije plakova) GMT [95 % CI]	
	Nakon doze primarne imunizacije od 0,25 ml	Nakon doze primarne imunizacije od 0,5 ml	Nakon doze primarne imunizacije od 0,25 ml	Nakon doze primarne imunizacije od 0,5 ml
12. mjesec	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28; 80]
24. mjesec	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [n.d.]	75 [46; 124]
36. mjesec	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [n.d.]	61 [35; 106]

n.d. nije bilo moguće uspostaviti interval pouzdanosti od 95 % (podaci o jednom ispitaniku)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o toksičnosti su ograničeni.

U reproduktivnom te prenatalnom/postnatalnom ispitivanju toksičnosti nisu otkriveni učinci cjepiva na reprodukciju, težinu ploda, preživljenje i razvoj potomaka. Međutim, u skupini koja je primala 2 doze uočena je nepotpuna osifikacija dijelova skeleta koja nije uočena u skupini koja je primala 3 doze. Trenutno je teško objasniti ima li ovaj fenomen veze s liječenjem.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Fiziološka otopina s fosfatnim puferom sadrži:

natrijev klorid
kalijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat
vodu za injekcije

Za adjuvanse vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (klorbutilni elastomer).

Pakiranje sadrži 1 štrcaljku sa zasebnom iglom ili bez nje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i ne smije se koristiti za više od jedne osobe. Napunjena je štrcaljka spremna za uporabu. Ako igla nije priložena, koristite sterilnu iglu.

Ne koristiti ako je blister folija otvarana ili ako je pakiranje oštećeno.

Tijekom čuvanja se može uočiti fini, bijeli talog s prozirnim bezbojnim slojem na površini.

Prije primjene dobro protresite štrcaljku kako biste dobili bijelu, neprozirnu, homogenu suspenziju. Nemojte primijeniti ako nakon protresanja ostaju čestice ili ako se primijeti promjena boje ili se štrcaljka čini fizički oštećenom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Informacija o primjeni doze od 0,5 ml cjepiva IXIARO za osobe u dobi od 3 i više godina

Za primjenu cijele doze od 0,5 ml slijedite dolje navedene korake:

1. Protresite štrcaljku kako biste dobili homogenu suspenziju.
2. Uklonite zatvarač s vrha štrcaljke nježno ga odvijajući. Ne pokušavajte lomiti ili vući zatvarač jer to može oštetiti štrcaljku.
3. Pričvrstite iglu na napunjenu štrcaljku.

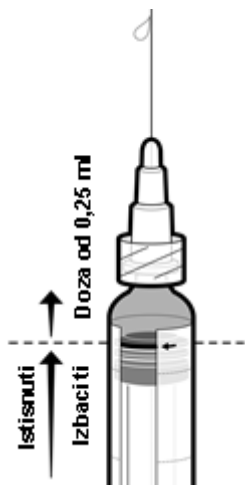
Informacija o pripremi doze od 0,25 ml cjepiva IXIARO za primjenu u djece mlađe od 3 godine

Za primjenu doze od 0,25 ml u djece u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine slijedite dolje navedene korake:

1. Protresite štrcaljku kako biste dobili homogenu suspenziju.
2. Uklonite zatvarač s vrha štrcaljke nježno ga odvijajući. Ne pokušavajte lomiti ili vući zatvarač jer to može oštetiti štrcaljku.
3. Pričvrstite iglu na napunjenu štrcaljku.
4. Štrcaljku držite u uspravnom položaju.
5. Gurnite čep klipa do ruba crvene crte na tijelu štrcaljke, označene crvenom strelicom (vidjeti sliku 1)*, za izbacivanje viška volumena.
6. Pričvrstite novu sterilnu iglu prije injiciranja preostalog volumena.

*Ako ste čep klipa gurnuli preko crvene crte, doza od 0,25 ml nije zajamčena i treba upotrijebiti novu štrcaljku.

Slika 1: Priprema za primjenu doze od 0,25 ml



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Beč
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. ožujka 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. veljače 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

<{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road
Livingston EH53 0TG
Ujedinjeno Kraljevstvo

i

Valneva Scotland Limited
1 Oakbank Park Place
Livingston EH53 0TN
Ujedinjeno Kraljevstvo

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Beč
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

IXIARO suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv japanskog encefalitisa (inaktivirano, adsorbirano)
Pakiranje za odrasle, adolescente i djecu

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) cjepiva IXIARO sadrži:
6 AU (antigen jedinica, što odgovara vrijednosti ≤ 460 ng ED₅₀) inaktiviranog virusa japanskog encefalitisa soja SA₁₄-14-2 (proizvedenog na Vero stanicama) adsorbiranog na aluminijev hidroksid, hidratizirani (približno 0,25 miligrama Al³⁺).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Fiziološka otopina s fosfatnim puferom sadrži natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.
jedna doza od 0,5 ml u napunjenoj štrcaljki.
jedna doza od 0,5 ml u napunjenoj štrcaljki + 1 igla.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).
Protresti kako bi se stvorila jednolika suspenzija.
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne injicirati u krvnu žilu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

< PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}>

<Nije primjenjivo.>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister folija

Prazna bijela folija bez tiskanih informacija.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na napunjenoj štrcaljki

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IXIARO suspenzija za injekciju
Cjepivo protiv japanskog encefalitisa
Za intramuskularnu primjenu (i.m.).

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza, 0,5ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

IXIARO suspenzija za injekciju

cjepivo protiv japanskog encefalitisa (inaktivirano, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je Vi i Vaše dijete trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo za Vas i/ili Vaše dijete. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vi i/ili vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je IXIARO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi i/ili Vaše dijete primite IXIARO
3. Kako primjenjivati IXIARO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IXIARO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IXIARO i za što se koristi

IXIARO je cjepivo protiv virusa japanskog encefalitisa.

Cjepivo potiče tijelo da stvori vlastitu zaštitu (protutijela) protiv ove bolesti.

IXIARO se koristi za sprječavanje infekcije virusom japanskog encefalitisa (JEV). Ovaj se virus uglavnom nalazi u Aziji i na ljude se prenosi ubodom komaraca koji su prethodno uboli zaražene životinje (poput svinje). Mnogi zaraženi ljudi razviju blage simptome ili ne razviju nikakve simptome. U ljudi u kojih se razvije teška bolest, japanski encefalitis (JE) obično počinje kao bolest slična gripi, s vrućicom, zimicom, umorom, glavoboljom, mučninom i povraćanjem. U ranoj fazi bolesti također se javljaju smetenost i uznemirenost.

IXIARO trebaju primati samo odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad u dobi od 2 mjeseca i više koji putuju u zemlje u kojima je JE endemska bolest ili koji su zbog posla izloženi riziku.

2. Što morate znati prije nego Vi i/ili Vaše dijete počnete primjenjivati IXIARO

Nemojte primjenjivati IXIARO:

- Ako ste Vi i/ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako ste Vi i/ili Vaše dijete razvili alergijsku reakciju nakon što ste dobili prijašnju dozu cjepiva IXIARO. Znakovi alergijske reakcije mogu biti osip koji svrbi, nedostatak zraka i oticanje lica i jezika.
- Ako ste Vi i/ili Vaše dijete bolesni i imate visoku temperaturu. U tom slučaju, Vaš će liječnik odgoditi cijepljenje.

Upozorenja i mjere opreza

IXIARO se ne smije ubrizgati u krvnu žilu.

Primarna imunizacija trebala bi biti dovršena barem tjedan dana prije moguće izloženosti virusu japanskog encefalitisa.

Obavijestite svog liječnika:

- Ako ste Vi i/ili Vaše dijete imali bilo kakve zdravstvene probleme nakon prijašnje primjene bilo kojeg cjepiva.
- Ako Vi i/ili Vaše dijete imate bilo koje druge poznate alergije.
- Ako Vi i/ili Vaše dijete imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite više nego što je uobičajeno) ili smanjenje krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja ili nastanka modrica (trombocitopenija).
- Ako je Vaše dijete mlađe od 2 mjeseca, budući da IXIARO nije ispitan na dojenčadi mlađoj od 2 mjeseca.
- Ako imunološki sustav Vas i/ili Vašeg djeteta ne funkcionira pravilno (imunodeficijencija) ili ako Vi i/ili Vaše dijete uzimate lijekove koji djeluju na imunološki sustav (kao što su lijek kortizon ili lijekovi za rak).

Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim rizicima i koristima cijepljenja cjepivom IXIARO.

Napomena:

- IXIARO ne može uzrokovati bolest od koje štiti.
- IXIARO neće spriječiti infekcije uzrokovane bilo kojim drugim virusom, osim virusom japanskog encefalitisa.
- Kao i kod svakog drugog cjepiva, cijepljenje cjepivom IXIARO možda neće rezultirati zaštitom u svim slučajevima.
- Trebali biste poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako biste Vi i Vaše dijete smanjili mogućnost uboda komaraca (odgovarajuća odjeća, korištenje zaštitnih sredstava, mreže protiv komaraca), čak i nakon primanja cjepiva IXIARO.

Drugi lijekovi i IXIARO

Ispitivanja na ljudima za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lijekova (klinička ispitivanja) pokazala su da se IXIARO može dati u isto vrijeme s cjepivom protiv hepatitisa A i cjepivom protiv bjesnoće.

Obavijestite svog liječnika ako Vi i/ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta ili ako ste nedavno primili bilo koje drugo cjepivo.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Postoje ograničeni podaci o uporabi cjepiva IXIARO u trudnica ili dojilja.

Kao mjeru predostrožnosti, tijekom trudnoće ili dojenja treba izbjegavati cijepljenje cjepivom IXIARO.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

IXIARO ima zanemariv ili nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

IXIARO sadrži kalij i natrij

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po jednoj dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine kalija, te manje od 1 mmol natrija (23 mg) po jednoj dozi od 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek može sadržavati ostatak natrijeva metabisulfita koji su u tragovima ispod granice detekcije.

3. Kako primjenjivati IXIARO

Preporučena doza za odrasle, adolescente i djecu u dobi od 3 i više godina je ukupno 2 injekcije, svaka od po 0,5 ml:

- Prva injekcija na 0. dan
- Druga injekcija 28 dana nakon prve injekcije (28. dan).

Odrasle osobe u dobi od 18 do ≤ 65 godina mogu također biti cijepljene kako slijedi:

- Prva injekcija na 0. dan
- Druga injekcija 7 dana nakon prve injekcije (7. dan).

Dojenčad i djeca u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine

Preporučena doza za dojenčad i djecu u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine je ukupno 2 injekcije, svaka od po 0,25 ml:

- Prva injekcija na 0. dan
- Druga injekcija 28 dana nakon prve injekcije (28. dan).

Upute o pripremi doze od 0,25 ml, molimo pogledajte na kraju ove upute o lijeku.

Vi i/ili Vaše dijete svakako dovršite cijeli proces cijepljenja od 2 injekcije. Drugu injekciju treba dati najmanje tjedan dana prije nego što ćete Vi i/ili Vaše dijete biti izloženo virusu japanskog encefalitisa. Ako se to ne učini, možda Vi i/ili Vaše dijete nećete biti u potpunosti zaštićeni od bolesti.

U odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 1 godine i starijih docjepljivanje se može učiniti unutar druge godine (tj. u razdoblju od 12 do 24 mjeseca) nakon prve doze preporučene primarne imunizacije. Odraslima se druga doza za docjepljivanje može dati 10 godina nakon prve doze za docjepljivanje. Starijim osobama (> 65 godina) prva doza za docjepljivanje može se dati ranije. Vaš će liječnik odlučiti o potrebi i odgovarajućem vremenu za docjepljivanje.

Primjena

IXIARO ubrizgava liječnik ili medicinska sestra u mišić nadlaktice (deltoidni mišić) Vas ili Vašeg djeteta. Ne smije se ubrizgavati u krvnu žilu. Ako Vi i/ili Vaše dijete imate poremećaj krvarenja, Vaš se liječnik može odlučiti za primjenu cjepiva pod kožu (supkutano).

Ako imate bilo kakva pitanja o uporabi ovog cjepiva, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti IXIARO

Ako Vi i/ili Vaše dijete propustite predviđenu injekciju, razgovarajte sa svojim liječnikom i organizirajte drugi posjet za drugu injekciju.

Bez druge injekcije Vi i/ili Vaše dijete nećete biti u potpunosti zaštićeni od bolesti. Postoji podatak koji pokazuje da se druga injekcija može dati do 11 mjeseci nakon prve.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava navedenih u nastavku uočena je tijekom kliničkih ispitivanja. Najčešće se javljaju unutar prva 3 dana nakon cijepljenja, obično su blage i nestaju u roku od nekoliko dana.

Vrlo često (javlja se u više od 1 na 10 korisnika):

glavobolja, bol u mišićima, bol na mjestu injiciranja, osjetljivost na mjestu injiciranja, umor

Često (javlja se u 1 do 10 na 100 korisnika):

mučnina, bolest slična gripi, vrućica, druge reakcije na mjestu injiciranja (npr. crvenilo, otvrdnuće, oticanje, svrbež)

Manje često (javlja se u 1 do 10 na 1000 korisnika):

povraćanje, kožni osip, promjene u limfnim čvorovima, migrena (pulsirajuća glavobolja, često praćena mučninom i povraćanjem te osjetljivošću na svjetlo), omaglica, vrtoglavica, proljev, bol u trbuhu, prekomjerno znojenje, svrbež, zimica, opće loše stanje, mišićno-koštana ukočenost, bol u zglobovima, slabost, poremećeni nalazi laboratorijskih pretraga jetre (povišenje jetrenih enzima)

Rijetko (javlja se u 1 do 10 na 10 000 korisnika):

osjećaj lupanja srca, ubrzani srčani otkucaji, otežano disanje, poremećen osjet na koži (na primjer, trnci), koprivnjača, crvenilo kože, bol u nozi ili ruci, manjak krvnih pločica (trombocita), upala živca, oticanje udova i oticanje gležnjeva, poremećaj okusa, oticanje očnog kapka, nesvjestica

Dodatne nuspojave u djece u dobi od 2 mjeseca do <3 godine

Kod djece u dobi od 2 mjeseca do <3 godine sljedeće su nuspojave primijećene češće u usporedbi s djecom u dobi od 3 godine do < 12 godina, adolescentima i odraslima:

Vrlo često: vrućica (28,9%), proljev (11,8%), bolest slična gripi (11,2%), razdražljivost (11,0%)

Često: gubitak teka, povraćanje, kožni osip

Manje često: kašalj

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod Vas i/ili Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IXIARO

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici nakon oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati. Ako je cjepivo bilo zamrznuto, ne smije se koristiti.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili u kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako baciti lijekove koje Vi i/ili Vaše dijete više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IXIARO sadrži

1 doza (0,5 ml) cjepiva IXIARO sadrži:

Virus japanskog encefalitisa soj SA₁₄-14-2 (inaktiviran)^{1,2} 6 AU³

što odgovara vrijednosti ≤ 460 ng ED₅₀

¹ proizveden na Vero stanicama

² adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (približno 0,25 miligrama Al³⁺)

³ antigen jedinica

Aluminij hidroksid dodan je u ovo cjepivo kao adjuvans.

Drugi sastojci su: natrijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

Kako IXIARO izgleda i sadržaj pakiranja

IXIARO je suspenzija za injekciju (0,5 ml u staklenoj štrcaljki sa zasebnom iglom ili bez nje, u pakiranju od 1).

IXIARO je bijela do blago mliječna sterilna suspenzija koja protresanjem postaje homogena.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Beč
Austrija
e-mail: infoixiaro@valneva.com

Proizvođač:

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku možete se obratiti nositelju odobrenja na e-mail adresu u nastavku:
infoixiaro@valneva.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu i ne smije se koristiti za više od jedne osobe. Napunjena je štrcaljka spremna za uporabu. Ako igla nije priložena, koristite sterilnu iglu.

Ne koristiti ako je blister folija otvarana ili ako je pakiranje oštećeno.

Tijekom čuvanja se može uočiti fini, bijeli talog s prozirnim bezbojnim slojem na površini. Prije primjene dobro protresite štrcaljku kako biste dobili bijelu, neprozirnu, homogenu suspenziju. Nemojte primijeniti ako nakon protresanja ostaju čestice ili ako se primijeti promjena boje ili se štrcaljka čini fizički oštećenom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Informacija o primjeni doze od 0,5 ml cjepiva IXIARO za osobe u dobi od 3 i više godina

Za primjenu cijele doze od 0,5 ml slijedite dolje navedene korake:

1. Protresite štrcaljku kako biste dobili homogenu suspenziju.
2. Uklonite zatvarač s vrha štrcaljke nježno ga odvijajući. Ne pokušavajte lomiti ili vući zatvarač jer to može oštetiti štrcaljku.
3. Pričvrstite iglu na napunjenu štrcaljku.

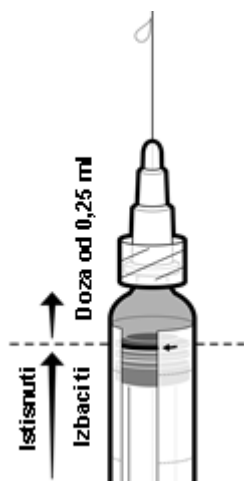
Informacija o pripremi doze od 0,25 ml cjepiva IXIARO za primjenu u djece mlađe od 3 godine

Za primjenu doze od 0,25 ml u djece u dobi od 2 mjeseca do < 3 godine slijedite dolje navedene korake:

1. Protresite štrcaljku kako biste dobili homogenu suspenziju.
2. Uklonite zatvarač s vrha štrcaljke nježno ga odvijajući. Ne pokušavajte lomiti ili vući zatvarač jer to može oštetiti štrcaljku.
3. Pričvrstite iglu na napunjenu štrcaljku.
4. Štrcaljku držite u uspravnom položaju.

5. Gurnite čep klipa do ruba crvene crte na tijelu štrcaljke, označene crvenom strelicom (vidjeti sliku 1)*, za izbacivanje viška volumena.
6. Postavite novu sterilnu iglu prije injiciranja preostalog volumena.

*Ako ste čep klipa gurnuli preko crvene crte, doza od 0,25 ml nije zajamčena i treba upotrijebiti novu štrcaljku.



Slika 1: Priprema za primjenu doze od 0,25 ml