

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

IXIARO, stungulyf, dreifa
Bóluefni við japanskri heilabólgu (deytt, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0,5 ml) af IXIARO inniheldur:
Japanska heilabólguveiru stofn SA₁₄₋₁₄₋₂ (deydda)^{1,2} 6 AU³
sem svarar til styrks ≤ 460 ng ED₅₀

¹ framleidd í Vero frumum

² aðsoguð á hýdrerað álhýdroxíð (u.þ.b. 0,25 milligrömm af Al³⁺)

³ mótefnavakaeiningar

Hjálparefni með þekktu verkun:

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 0,5 ml stökum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust og minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum 0,5 ml stökum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið gæti innihaldið snefil af natríummetabísúlfíti sem er undir greiningarmörkum.

Fosfatstillt saltlausn 0,0067 mól/l (í PO₄) hefur eftirfarandi saltasamsetningu:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Tær lausn með hvítu botnfalli.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

IXIARO er ætlað til virkrar bólusetningar fyrir fullorðna, unglínga, börn og ungbörn frá tveggja mánaða aldri gegn japanskri heilabólgu.

IXIARO ætti að koma til greina fyrir einstaklinga sem hætta er á að komist í snertingu við veiruna á ferðalögum eða vegna starfs síns.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir (18 til \leq 65 ára)

Frumbólusetning er tveir aðskildir 0,5 ml skammtar, samkvæmt eftirfarandi hefðbundinni áætlun:

Fyrsti skammtur á degi 0.

Annar skammtur: 28 dögum eftir fyrsta skammt.

Hröð skammtaáætlun

Hægt er að bólusetja einstaklinga á aldrinum 18 til \leq 65 ára samkvæmt eftirfarandi hraðri skammtaáætlun:

Fyrsti skammtur á degi 0.

Annar skammtur: 7 dögum eftir fyrsta skammt.

Í báðum áætlunum þarf frumbólusetningu að vera lokið minnst einni viku fyrir mögulega útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru (JEV) (sjá kafla 4.4).

Mælt er með því að þeir sem fengu fyrsta skammtinn af IXIARO ljúki tveggja skammta bólusetningar-áætluninni með IXIARO.

Ef frumbólusetningu með tveimur inndælingum er ekki lokið, er ekki víst að fullkomin vörn fái gegn sjúkdómnum. Fyrir liggja gögn um að önnur inndæling gefin allt að 11 mánuðum eftir fyrsta skammtinn gefi mikla mótefnasvörun (sjá kafla 5.1).

Örvunarskammtur

Gefa skal örvunarskammt (þriðja skammtinn) innan næsta árs (þ.e. 12 – 24 mánuðum) eftir frumbólusetninguna, á undan mögulegri endurtekinni útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru.

Einstaklingar sem eru í stöðugri hættu á að fá japanska heilabólgu (starfsfólk á rannsóknarstofu eða þeir sem búa þar sem sjúkdómurinn er landlægur) ættu að fá örvunarskammt í 12. mánuði eftir frumbólusetningu (sjá kafla 5.1). Upplýsingar um langtíma mótefnavörn eftir fyrsta örvunarskammtinn sem gefinn er 12 – 24 mánuðum eftir frumbólusetningu gefa til kynna að gefa skuli annan örvunarskammt 10 árum eftir fyrsta örvunarskammtinn, á undan mögulegri endurtekinni útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru.

Aldraðir (> 65 ára)

Frumbólusetning er tveir aðskildir 0,5 ml skammtar, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Fyrsti skammtur á degi 0.

Annar skammtur: 28 dögum eftir fyrsta skammt.

Frumbólusetningunni þarf að vera lokið minnst einni viku fyrir mögulega útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru (JEV) (sjá kafla 4.4).

Mælt er með því að þeir sem fengu fyrsta skammtinn af IXIARO ljúki tveggja skammta bólusetningar-áætluninni með IXIARO.

Ef frumbólusetningu með tveimur inndælingum er ekki lokið, er ekki víst að fullkomin vörn fái gegn sjúkdómnum. Fyrir liggja gögn um að önnur inndæling gefin allt að 11 mánuðum eftir fyrsta skammtinn gefi mikla mótefnasvörun (sjá kafla 5.1).

Örvunarskammtur

Eins og við á um mörg bóluefni er ónæmissvörun hjá eldra fólki (≥ 65 ára) við IXIARO minni en hjá yngra fólki. Ekki er ljóst hversu lengi vörnin varir hjá eldra fólki og því skal íhuga að gefa örvunarskammt (þriðja skammtinn) áður en frekari útsetning fyrir japanskri heilabólguveiru á sér stað. Langtíma mótefnavörn eftir örvunarskammt er ekki þekkt.

Börn

Börn og unglingar frá 3 ára til < 18 ára aldurs

Frumbólusetning er tveir aðskildir 0,5 ml skammtar, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Fyrsti skammtur á degi 0.

Annar skammtur: 28 dögum eftir fyrsta skammt.

Börn á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára

Frumbólusetning er tveir aðskildir 0,25 ml skammtar, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

Fyrsti skammtur á degi 0.

Annar skammtur: 28 dögum eftir fyrsta skammt.

Leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa 0,25 ml skammt fyrir börn á aldrinum 2 mánaða til <3 ára er að finna í kafla 6.6.

Mælt er með því að þeir sem fengu fyrsta skammtinn af IXIARO ljúki tveggja skammta bólusetningar-áætluninni með IXIARO.

Örvunarskammtur (börn og unglingar)

Gefa skal örvunarskammt (þriðja skammtinn) innan næsta árs (þ.e. 12 – 24 mánuðum) eftir frumbólusetninguna, á undan mögulegri endurtekinni útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru. Börn og unglingar sem eru í stöðugri hættu á að fá japanska heilabólgu (búa þar sem sjúkdómurinn er landlægur) eiga að fá örvunarskammt í 12. mánuði eftir frumbólusetningu (sjá kafla 5.1).

Börn og unglingar frá 3 ára til < 18 ára aldurs eiga að fá einn 0,5 ml örvunarskammt.

Börn á aldrinum 14 mánaða til < 3 ára eiga að fá einn 0,25 ml örvunarskammt.

Leiðbeiningar um hvernig á að útbúa 0,25 ml skammt fyrir börn á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára er að finna í kafla 6.6.

Engar upplýsingar um mótefnavörn til lengri tíma en tveggja ára eftir að fyrsti örvunarskammturinn er gefinn einu ári eftir frumbólusetningu liggja fyrir hjá börnum.

Börn yngri en 2 mánaða

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IXIARO hjá börnum yngri en 2 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleiðir

Gefa skal bóluefnið sem stungulyf í axlarvöðva. Hjá ungbörnum má nota framanverðan (anterolateral) lærvöðva sem stungustað. IXIARO má aldrei gefa í æð.

Þegar IXIARO er gefið samhliða öðrum bóluefnum, sem gefin eru með inndælingu, skal gefa þau með sér sprautum á mismunandi stungustöðum.

Í undantekningatilfellum má einnig gefa IXIARO undir húð hjá sjúklingum með blóðflagnafæð eða blóðstorkukvilla þar sem blæðing getur orðið við lyfjagjöf í vöðva. Lyfjagjöf undir húð getur valdið ónógri svörun við bóluefninu (sjá kafla 4.4). Hins vegar skal hafa í huga að ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um klíniska virkni við gjöf lyfsins undir húð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða efnaleifunum prótamínsúlfati, formaldehýði, blóðalbúmíni af nautgripauppruna, hýsilfrumu-DNA, natríummetabísúlfíti (sjá kafla 2), hýsilfrumupróteini.

Einstaklingum sem fá ofnæmisviðbrögð eftir fyrsta skammt bóluefnisins ætti ekki að gefa seinni skammtinn. Lyfjagjöf verður að fresta hjá þeim sem eru með alvarlega hitasótt.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er á greinilegan hátt.

Eins og við á um öll bóluefni sem gefin eru með sprautu, ætti viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt að vera fyrir hendi ef upp skyldi koma mjög sjaldgæft bráðaofnæmi eftir gjöf bóluefnisins.

Ekki má undir nokkrum kringumstæðum gefa IXIARO í æð.

Eins og á við um önnur bóluefni, getur verið að IXIARO veiti ekki vörn í öllum tilfellum. IXIARO veitir ekki vörn gegn heilabólgu af völdum annarra örvera.

Eins og á við um aðrar lyfjagjafir í vöðva, má ekki gefa þetta bóluefni í vöðva hjá þeim sem eru með blóðflagnafæð, dreyrasyki eða aðra blóðstorkukvilla (sjá kafla 4.2).

Hjá fullorðnum hefur komið fram 29,4 % mótefnasvörun 10 dögum eftir fyrri bólusetninguna i.m. og 97,3% einni viku eftir seinni bólusetninguna i.m. í hefðbundnu áætluninni. Eftir bólusetningu samkvæmt hröðu skammtaáætluninni hefur komið fram 99% mótefnasvörun 7 dögum eftir seinni bólusetninguna i.m. Því ætti frumbólusetningu að vera lokið minnst einni viku fyrir mögulega útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru (JEV).

Vörn gegn japanskri heilabólgu er ekki tryggð fyrir en annar skammturinn hefur verið gefinn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf á IXIARO og öðrum bóluefnum:

Samtímis lyfjagjöf með IXIARO og deyddu lifrabólgu A bóluefni og með deyddu bóluefni gegn hundæði í tveimur mismunandi áætlunum hefur verið metin í klínískum rannsóknum. Ekki kom fram truflun á ónæmissvörun gegn japanskri heilabólguveiru (JEV) eða bóluefnum gegn lifrabólgu A (HAV) veiru eða hundæði (sjá kafla 5.1).

Öryggi IXIARO og annarra bóluefna sem voru rannsökuð var ekki stofnað í hættu við samhliða gjöf.

Hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð eða sjúklingum með ónæmisbælingu getur verið að ekki fáið viðunnandi svörun.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum og unglíngum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun IXIARO hjá konum á meðgöngu.

Í dýrarrannsóknum hafa niðurstöður komið fram sem ekki er vitað hvort hafi klíníská þýðingu. (sjá kafla 5.3).

Til öryggis skal ekki nota IXIARO á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort IXIARO skilst út í brjóstamjólki.

Ekki er búist við neinum áhrifum á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti vegna þess að IXIARO dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Samt skal til öryggis forðast að nota IXIARO á meðan barn er haft á brjósti þar eð upplýsingar skortir.

Frjósemi

Rannsókn á rottum benti ekki til áhrifa á æxlun kvendýra, fósturþyngd né lifun eða þroska afkvæma tengd bóluefninu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

IXIARO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Öryggi IXIARO hefur verið metið í klínískum rannsóknum með og án samanburðar hjá 5.021 heilbrigðum fullorðnum (frá löndum þar sem sjúkdómurinn er ekki landlægur) og hjá 1.559 börnum og unglíngum (aðallega frá löndum þar sem sjúkdómurinn er landlægur).

Um 40% þeirra sem fengu meðferðina fengu altækar aukaverkanir og u.þ.b. 54% fengu viðbrögð á stungustað. Þær koma yfirleitt fram innan þriggja daga eftir bólusetningu, þær eru yfirleitt vægar og hjaðna innan nokkurra daga. Ekki kom fram aukinn fjöldi aukaverkana á milli fyrsta og annars skammts eða eftir örvunarskammt hjá fullorðnum.

Meðal algengustu aukaverkana sem tilkynnt var um hjá fullorðnum voru höfuðverkur (20% einstaklinga), vöðvaverkir (13%), verkur á stungustað (33%), eymsli á stungustað (33%) og þreyta (12,9%).

Meðal algengustu aukaverkana sem tilkynnt var um hjá börnum og unglingum voru sótthiti, niðurgangur, influénsulík einkenni, skapstygð, verkur á stungustað, eymsli á stungustað og roði á stungustað (sjá töflu 1).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar: $\geq 1/10$

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

Sjaldgæfar: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Fullorðnir og eldra fólk (>65 ára)

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: eitlabólga

Mjög sjaldgæfar: blóðflagnafæð

Taugakerfi

Mjög algengar: höfuðverkur

Sjaldgæfar: migreni, svimi

Mjög sjaldgæfar: tilfinningarglöp, taugabólga, bragðtruflanir, yfirlið*

Augu

Mjög sjaldgæfar: bjúgur í augnlokum

Eyru og völungarhús

Sjaldgæfar: sundl

Hjarta

Mjög sjaldgæfar: hjartsláttarónot, hraðtaktur

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Mjög sjaldgæfar: mæði

Meltingarfæri

Algengar: ógleði

Sjaldgæfar: uppköst, niðurgangur, kviðverkir

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: útbrot, kláði, ofsvitnun

Mjög sjaldgæfar: ofsakláði, roði

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög algengar: vöðvaverkir

Sjaldgæfar: stirðleiki í stoðkerfi, liðverkir

Mjög sjaldgæfar: verkur í útlimum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: verkur á stungustað, eymsli á stungustað, þreyta

Algengar: flensulík einkenni, sótthiti, önnur viðbrögð á stungustað, t.d. roði, hersli, bólga, kláði

Sjaldgæfar: kuldaheillur, lasleiki, þróttleysi

Mjög sjaldgæfar: bjúgur í útlimum

*einnig tilkynnt eftir markaðssetningu

Börn (2 mánaða til <18 ára)

Tafla 1: Tíðni aukaverkana sem komu fram hjá börnum sem fengu 0,25 ml skammtinn (á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára) og hjá börnum og unglingum sem fengu 0,5 ml skammtinn (á aldrinum 3 ára til <18 ára)

Flokkun eftir líffærum Viðurkennt heiti	Tíðni aukaverkana (%) eftir skammti/aldri	
	0,25 ml N=783 2 mánaða til <3 ára	0,5 ml N=628 3 til <18 ára
Blóð og eitlar		
Eitlastækkun	0,1	0,0
Efnaskipti og næring		
Minnkuð matarlyst	8,2	1,9
Taugakerfi		
Höfuðverkur	2,9	6,1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Hósti	0,5	0,3
Meltingarfæri		
Niðurgangur	11,9	1,4
Uppköst	7,3	1,9
Ógleði	3,9	1,9
Kviðverkir	0,1	0,0
Húð og undirhúð		
Útbrot	6,3	1,4
Stoðkerfi og stoðvefur		
Vöðvaverkir	3,0	7,1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Sótthiti	28,5	10,4
Inflúensulík einkenni	10,9	2,9
Skapstyggi	10,9	1,9
Þreyta	3,5	3,5
Roði á stungustað	10,0	4,1
Verkur á stungustað	6,1	14,1
Eymsli á stungustað	4,2	14,7
Bólga á stungustað	3,6	2,2
Hersli á stungustað	1,2	1,9
Kláði á stungustað	0,6	1,6
Rannsóknaniðurstöður		
Hækkuð gildi lifrarensíma	0,5	0,2

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki var tilkynnt um nein einkenni sem tengjast ofskömmun.

Börn:

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilfelli ofskömmunar hjá börnum. Sé 0,5 ml skammtur af IXIARO óvart gefinn börnum á aldrinum 1 til <3 ára er það ekki talið hafa áhrif á öryggi (kafla 5.1).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, veirubóluefni, heilabólubóluefni. ATC flokkur: J07BA02

Verkunarháttur

Verkunarháttur bóluefnis við japanskri heilabólgu er ekki vel þekktur. Dýrarannsóknir hafa sýnt að bóluefnið vekur framleiðslu ónæmiskerfisins á mótefnum gegn japanskri heilabólguveiru sem veita oftast vörn gegn sjúkdómnum. Gerðar voru rannsóknir á músum með ögrunarskömmum sem fengu IXIARO antisera úr mönnum. Þessar rannsóknir hafa sýnt að næstum allar mýs með mótefnisstyrk í *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT)-prófi sem nam minnst 1:10 höfðu vörn gegn banvænni útsetningu með japanskri heilabólguveiru.

Verkun og öryggi

Ekki hafa verið gerðar neinar framsýnar rannsóknir á virkni. Ónæmingargeta IXIARO var rannsökuð hjá um 3.119 heilbrigðum einstaklingum sem þátt tóku í sjö slembivald klínískum samanburðarrannsóknum og fimm 3. stigs rannsóknum án samanburðar og hjá u.þ.b. 550 heilbrigðum börnum í tveimur slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum og tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum án samanburðar.

Lykilrannsókn á ónæmingargetu (fullorðnir)

Ónæmingargeta bóluefnisins var metin í slembivald, virkri samanburðar, blindaðri, fjölsetra 3. stigs klínískri rannsókn með 867 heilbrigðum karlkyns og kvenkyns þátttakendum sem var gefið IXIARO eða bóluefnið JE-VAX gegn japanskri heilabólgu sem viðurkennt er í Bandaríkjunum (BNA) (samkvæmt 0, 7 og 28 daga áætlun með stungulyfi undir húð). Aukaendapunktur var mótefnasvörun (styrkur mótefnis gegn japanskri heilabólgu $\geq 1:10$) og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) á 56. degi eins og metið með PRNT-prófi fyrir allt rannsóknarþýðið.

Á 56. degi var hlutfall þátttakenda með mótefnasvörun svipað hjá báðum meðferðarhópunum (96,4% fyrir IXIARO á móti 93,8% fyrir JE-VAX). Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) jókst eftir 56. dag að 243,6 fyrir IXIARO og að 102,0 fyrir JE-VAX. Mótefnasvörunin sem fékkst með IXIARO var ekki síðri en sú sem fékkst með JE-VAX (Tafla 2).

Tafla 2: Hlutfall mótefnasvörunar og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks með IXIARO og JE-VAX miðað við þýði aðferðarlýsingarinnar. Hlutleysandi mótefnisstyrkur gegn japanskri heilabólgu var mældur gegn JEVstofni SA₁₄₋₁₄₋₂.

Mótefnasvörun		
Tímamarkur	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
0. heimsókn (skimun)	0	0
3. heimsókn (28. dagur)	54 (197)	86,8 (321)
4. heimsókn (56. dagur)	96,4 (352)	93,8 (347)

Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (eftir PRNT-próf)		
Tímapunktur	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
0. heimsókn (skimun)	5,0 (365)	5,0 (370)
3. heimsókn (28. dagur)	17,4 (363)	76,9 (367)
4. heimsókn (56. dagur)	243,6 (361)	102,0 (364)

Áhrif aldurs á ónæmissvörun við IXIARO og JE-VAX voru metin sem auka endapunktur í þessari rannsókn með virkum samanburði, þar sem bornir voru saman þátttakendur á aldrinum ≥ 50 ára (N=262, meðalaldur 59,8) og þeir sem voru yngri en 50 ára (N=605, meðalaldur 33,9).

Ekki var marktækur munur á mótefnasvörun með IXIARO og JE-VAX hjá þátttakendum <50 ára miðað við þá sem voru ≥ 50 ára á 28. eða 56. degi eftir bólusetningu. Margfeldismeðaltöl mótefnisstyrks voru marktækt hærri á 28. degi hjá þátttakendum <50 ára en hjá þeim ≥ 50 ára í JE-VAX hópnum (80,9 á móti 45,9, $p=0,0236$) en enginn marktækur munur var á 56. degi hjá þessum meðferðarhópi. Aldur hafði engin marktæk áhrif á margfeldismeðaltal mótefnisstyrks hjá hópnum sem fékk IXIARO. Hjá hvorugum hópnum var marktækur munur á mótefnasvörun hjá þátttakendum <50 ára miðað við þá sem voru ≥ 50 ára á 28. eða 56. degi.

Varanleiki mótefnasvörunar (fullorðnir)

Varanleiki mótefnasvörunar var metin í 3. stigs eftirfylgnirannsókn án samanburðar, með þátttakendum sem höfðu lokið tveimur lykilrannsóknum og sem fengu minnst einn skammt af IXIARO. Langtíma ónæmingargeta með IXIARO var metin í undirhóp með 181 þátttakendum í allt að 24 mánuði (þýði sem áætlað var að meðhöndla (ITT)) og hjá 152 þátttakendum í allt að 36 mánuði eftir fyrstu bólusetningu með IXIARO.

Tíðni þátttakenda með $PRNT_{50} \geq 1:10$ og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks á 2., 6., 12., 24. og 36. mánuði er tekin saman í Töflu 3 fyrir þýðið sem áætlað var að meðhöndla.

Tafla 3: Tíðni einstaklinga með $PRNT_{50} \geq 1:10$ og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) í 2., 6., 12., 24. og 36. mánuði eftir bólusetningu með IXIARO (þýði sem áætlað var að meðhöndla, ITT)

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

Lækkun margfeldismeðaltals mótefnisstyrks sem fram kom var í samræmi við væntingar og sambærileg við gögn um önnur deydd bóluefni við japanskri heilabólgu.

Í annarri 3. stigs, opinni eftirfylgnirannsókn var metinn varanleiki mótefnasvörunar í allt að 24 mánuði eftir frumbólusetningu. Samtals tóku 116 þátttakendur sem höfðu fengið ráðlagða frumbólusetningu með IXIARO samkvæmt áætlun þátt í þessari eftirfylgnirannsókn. Tíðni þátttakenda með $PRNT_{50} \geq 1:10$ var 82,8% (95% CI: 74,9; 88,6; N=116) í 6. mánuði og 58,3% í 12. mánuði (95% CI: 49,1; 66,9; N=115). Í 24. mánuði, voru 48,3% (95% CI: 39,4; 57,3; N=116) þátttakenda sem höfðu lokið ráðlagðri frumbólusetningu enn þá með $PRNT_{50}$ styrk $\geq 1:10$. Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks var 16,2 (95% CI: 13,8; 19,0) í 24. mánuði.

Bólusetning með örvunarskammti (fullorðnir)

Í 3. stigs, opinni rannsókn án samanburðar var gefinn stakur örvunarskammtur með 6 míkróg (0,5 ml) af IXIARO í 15. mánuði eftir frumbólusetningu. Allir 198 þátttakendurnir sem voru meðhöndlaðir voru taldir með sem þýði sem áætlað var að meðhöndla og sem þýði þar sem lagt var mat á öryggi.

Tíðni þátttakenda með $PRNT_{50} \geq 1:10$ og margfeldismeðaltal mótefnasvörunar yfir ákveðinn tíma er tekin saman í töflu 4:

Tafla 4: Tíðni þátttakenda með $PRNT_{50} \geq 1:10$ og margfeldismeðaltal mótefnasvörunar (GMT) fyrir og í 1., 6. og 12. mánuði eftir stakan 6 míkróg (0,5 ml) örvunarskammt sem gefinn var þátttakendum í 15. mánuði eftir ráðlagða frumbólusetningu með (þýði sem áætlað var að meðhöndla)

	Tíðni þátttakenda með $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
		(95% CI)		(95% CI)
Fyrir örvunarskammt, 0. dagur (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
28. dagur (n= 198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6. mánuður (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12. mánuður (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Varanleiki mótefnasvörunar eftir bólusetningu með örvunarskammti (fullorðnir)

Í opnu framhaldi, án samanburðar, rannsóknarinnar á bólusetningu með örvunarskammti sem lýst er hér að ofan, var 67 þátttakendum fylgt eftir til að ákvarða styrk hlutleysandi mótefna við japanskri heilabólgu u.þ.b. 6 árum eftir örvunarskammt. 96% þátttakenda (64/67) höfðu enn verndandi magn mótefna ($PRNT_{50} \geq 1:10$) með margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) 148 (95% CI: 107; 207). Stærðfræðilíkan var notað til að spá fyrir um meðallengd varnar. Á grundvelli líkansins er áætlað að meðallengd varnar sé 14 ár og 75% bólusettra munu halda verndandi magni mótefna ($PRNT_{50} \geq 1:10$) í 10 ár. Því skal gefa annan örvunarskammt 10 árum eftir fyrsta örvunarskammtinn, sem gefinn er einu ári eftir frumbólusetningu, á undan mögulegri endurtekinni útsetningu fyrir japanskri heilabólguveiru.

Hröð bólusetningaráætlun (fullorðnir)

Ónæmingargeta IXIARO sem gefið var samkvæmt hraðri bólusetningaráætlun var metin í slembivals, blindaðri 3. stigs rannsókn. Alls fengu 217 þátttakendur á aldrinum 18 til ≤ 65 ára IXIARO ásamt deyddu bóluefni gegn hundaæði (Rabipur) í hraðri bólusetningaráætlun á degi 0 og degi 7 og 56 þátttakendur fengu IXIARO eitt sér í hefðbundinni bólusetningaráætlun á degi 0 og degi 28. Hlutfall þátttakenda sem sýndu mótefnasvörun eftir 7 og 28 daga frá síðustu bólusetningu var svipað fyrir báðar áætlanirnar. Mótefnasvörun og mótefnisstyrkur héldust einnig sambærilega há í allt að 12 mánuði eftir fyrstu bólusetningu í báðum áætlununum (tafla 5).

Samhliða gjöf á IXIARO og Rabipur var prófuð í hröðu áætluninni en hana má einnig nota við gjöf á IXIARO einu sér þar sem engar truflanir á ónæmi hafa komið fram milli þessara tveggja bóluefna (sjá kafla 4.5).

Tafla 5: Mótefnasvörun og margfeldis meðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu á degi 0, 14, 21, 35, 56 og 365 eftir bólusetningu með IXIARO og deyddu bóluefni gegn hundaeði í hraðri áætlun og IXIARO eitt sér í hefðbundinni áætlun (miðað við þýði aðferðarlýsingarinnar)

	Mótefnasvörun (tíðni þátttakenda með PRNT ₅₀ ≥1:10)		Margfeldis meðaltal mótefnisstyrks (PRNT-próf)	
	Hröð áætlun % (n/N)	Hefðbundin áætlun % (n/N)	Hröð áætlun (N)	Hefðbundin áætlun (N)
Bólusetningaráætlun	IXIARO dagur 0,7 Rabipur dagur 0,3,7	IXIARO dagur 0,28 -	IXIARO dagur 0,7 Rabipur dagur 0,3,7	IXIARO dagur 0, 28 -
Dagur 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dagur 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Dagur 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Dagur 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dagur 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dagur 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA= á ekki við

Ókláruð frumbólusetning (fullorðnir)

Ónæmingargeta örvunarskammta var einnig metin í rannsókninni sem kannaði varanleika mótefnasvörunar eftir mismunandi frumbólusetningaráætlanir (2x6 míkróg: N=116, 1x12 míkróg: N=116 eða 1x6 míkróg: N=117). Stakur 6 míkróg (0,5 ml) örvunarskammtur var gefinn í 11. eða 23. mánuði eftir fyrsta skammtinn þeim þátttakendum sem voru úrskurðaðir sermisneikvæðir (PRNT₅₀ styrkur < 1:10) í 6. og/eða 12. mánuði eftir frumbólusetninguna. Niðurstöður benda til þess að hægt sé að gefa seinni inndælinguna í frumbólusetningaráætluninni allt að 11 mánuði eftir fyrsta skammtinn. Mótefnasvörun við gjöf fleiri skammt á mismunandi tímáttakendum eftir að frumbólusetningu er lokið eða ókláraða frumbólusetningu er sýnd í töflu 6.

Tafla 6: Mótefnasvörun (SCR) og margfeldis meðaltal mótefnasvörunar (GMT) í 4. viku eftir stakan 6 míkróg örvunarskammt sem var gefinn þátttakendum með PRNT₅₀ < 1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 þýðir að þátttakandi hefur enga sermisvörn lengur) í 11. eða 23. mánuði eftir ráðlagða frumbólusetningu (2x6 míkróg) eða ókláraða frumbólusetningu (1x6 míkróg) með IXIARO (þýði sem áætlað var að meðhöndla).

	(n / N)	SCR	GMT	[95% CI]
Örvunarskammtur eftir ráðlagða frumbólusetningu (2x6 míkróg)				
Örvunarskammtur í 11. mánuði	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Örvunarskammtur í 23. mánuði	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Annar skammtur eftir ókláraða frumbólusetningu (1x6 míkróg)				
Annar skammtur í 11. mánuði	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Annar skammtur í 23. mánuði	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Samtímis notkun (fullorðnir)

Samhliða gjöf á IXIARO og deyddu bóluefni gegn lifrabólgu A veiru (HAV) (HAVRIX 1440)

Samtímis notkun IXIARO og deydds bóluefnis (HAVRIX 1440) við lifrabólgu A veiru (HAV) hefur verið könnuð í einni klínískri rannsókn. Ekki kom fram truflun á ónæmisviðbrögðum við japanskri heilabólguveiru og lifrabólgu A veiru, hvorri um sig. Sýnt var fram á að samtímis lyfjagjöf með IXIARO og óvirku lifrabólgu A bóluefni var ekki síðri en stakar bólusetningar með tilliti til margfeldismeðaltals mótefnisstyrks hlutleysandi mótefnis gegn japanskri heilabólgu og mótefnis gegn lifrabólgu A og einnig til mótefnisvörunar (Tafla 7).

Tafla 7: Mótefnisvörun og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks hlutleysandi mótefnis fyrir á 56. degi og lifrabólgu A mótefnis á 28. degi hjá hóp samkvæmt aðferðalýsingunni

Mótefnisvörun og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu á 56. degi			
	% með mótefnisvörun	Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks	95% öryggismörk
Hópur C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Hópur A: IXIARO + lyfleysa	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Mótefnisvörun og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við lifrabólgu A á 28. degi			
	% með mótefnisvörun	Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks	95% öryggismörk
Hópur C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Hópur B: HAVRIX + lyfleysa	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Samhliða gjöf á IXIARO og deyddu bóluefni gegn hundaeði (Rabipur):

Samhliða gjöf á IXIARO og Rabipur hefur verið rannsökuð í blindri 3. stigs rannsókn hjá fullorðnum á aldrinum 18 til ≤ 65 ára með samanburði við viðkomandi stakar bólusetningar í hefðbundinni áætlun. Engar truflanir komu fram að því er varðar margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) og mótefnisvörun fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu (tafla 8). Engin truflun á ónæmissvörun við Rabipur kom heldur fram.

Tafla 8: Mótefnisvörun (hlutfall þátttakenda með PRNT₅₀≥1:10) og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (PRNT-próf) fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu eftir gjöf á IXIARO og Rabipur í hefðbundinni áætlun, miðað við þýði aðferðarlýsingarinnar

Mótefnisvörun og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu á 56. degi		
	Mótefnisvörun [%] (n/N)	Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks [95% öryggismörk] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254–352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252–451] (49)

Bólusetningaráætlanir: IXIARO: Dagur 0/28, Rabipur: Dagur 0/7/28.

Ónæmingargeta hjá eldra fólki (>65 ára)

Ónæmingargeta IXIARO var metin í opinni rannsókn án samanburðar hjá 200 heilbrigðum eldra fólki á aldrinum >65 til 83 ára, þ. á m. þátttakendum með stöðugt undirliggjandi ástand eins og kólesterólhækkun, háþrýsting, hjarta- og æðasjúkdóm eða insúlínóháða sykursýki. Hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu voru mæld 42 dögum eftir seinni skammt frumbólusetningarinnar (dagur 70). Eldra fólk sýnir minni ónæmissvörun við bólusetningu samanborið við yngra fólk og börn með hliðsjón af mótefnasvörun (hlutfall þátttakenda með PRNT₅₀-styrk $\geq 1:10$) og margfeldis meðaltal mótefnisstyrks (tafla 9).

Tafla 9: Mótefnasvörun og margfeldis meðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu á degi 70, í þýðinu sem áætlað var að meðhöndla, fyrir allt rannsóknarþýðið og lagskipt eftir aldurshópum

Mótefnasvörun og margfeldis meðaltal mótefnisstyrks fyrir hlutleysandi mótefni við japanskri heilabólgu á 70. Degi				
	n / N	Mótefnasvöru n	Margfeldis meðalta l mótefnisstyrks	95% öryggismörk
Allt rannsóknarþýðið	128/197	65%	37	29,2; 47,8
Aldurshópur > 65 – < 75 ára	113/173	65,3%	37,2	28,6; 48,3
Aldurshópur ≥ 75 ára	15/23	65,2%	42,2	19,2; 92,7

Börn

Í 2. stigs rannsókn á heilbrigðum indverskum börnum á aldrinum ≥ 1 árs til <3 ára voru 24 börn bólusett með 0,25 ml IXIARO (leyfilegur skammtur fyrir þennan aldurshóp) og 24 börn fengu 0,5 ml fullorðinsskammtinn. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir en enginn munur kom fram á öryggi milli 0,25 ml og 0,5 ml skammtsins hjá þessum aldurshópi.

Ónæmingargeta og öryggi IXIARO hjá börnum og unglingum frá landi þar sem japönsk heilabólga er landlæg.

Öryggi og ónæmingargeta IXIARO voru metin í slembaðri, opinni, klínískri samanburðarrannsókn sem fór fram á Filippseyjum, þar sem japönsk heilabólga er landlæg. Öryggi IXIARO var borið saman við bóluefni Havrix (gegn lifrabólgu A, 720 EL.U./0,5 ml samsetning fyrir börn) og Prevenar (7-gilt samtengt bóluefni gegn pneumókokkum [Barnaveiki CRM197 prótein]).

Matið á ónæmingargetu fór fram með mati á undirflokki rannsóknarþýðisins og fól í sér greiningu á mótefnasvörun (SCR), sem var skilgreind sem hlutleysandi mótefnisstyrkur gegn japanskri heilabólgu $\geq 1:10$, hlutfall þátttakenda sem höfðu náð a.m.k. fjórfaldri aukningu á mótefnisstyrk og margfeldis meðaltal mótefnisstyrks (GMT) á 56. degi og í 7. mánuði, eftir skammti og aldurshópi. Ónæmissvörunin sem fékkst með IXIARO er sýnd í töflu 10.

Tafla 10: Mótefnasvörun, hlutfall þátttakenda með a.m.k. 4-falda aukningu hlutleysandi mótefnisstyrks gegn japanskri heilabólgu og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks við grunnlínu, á 56. degi og í 7. mánuði, lagskipt eftir aldurshópum, þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)

Skammtur bóluefnis	0,25 ml			0,5 ml	
	Aldurshópur	2 mánaða – <6 mánaða	6 mánaða – <12 mánaða	1 árs – < 3 ára	3 ára – < 12 ára
Mótefnasvörun % (n/N)					
Fyrir bólusetningu	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
56. dagur	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
7. mánuður	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Hlutfall þátttakenda sem náðu ≥ 4 -faldri aukningu mótefnisstyrks gegn japanskri heilabólgu % (n/N)					
56. dagur	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. mánuður	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (N)					
Fyrir bólusetningu	8,42 (10)	5 ^o (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. dagur	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7. mánuður	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Neikvæður styrkur fyrir bólusetningu var reiknaður sem 5.

Öryggi og þol var metið hjá öllu rannsóknarþýðinu. Foreldrar eða þátttakendur skráðu aukaverkanir á dagbókarspjald fyrstu sjö dagana eftir hverja bólusetningu. Foreldrar eða þátttakendur voru beðnir um að tilkynna um hvers kyns aukaverkanir, sem ekki var spurt sérstaklega um, á degi annarrar bólusetningar og við heimsóknir, þ.m.t. í lækni skoðun 28 dögum (56. dagur) og 6 mánuðum (7. mánuður) eftir annan skammt. Öryggi IXIARO var sambærilegt við öryggi Havrix eða Prevanar.

Varanleiki mótefnasvörunar og örvunarskammtur hjá börnum og unglíngum frá landi þar sem japönsk heilabólga er landlæg.

Varanleiki hlutleysandi mótefnisstyrks gegn japanskri heilabólgu eftir frumbólusetningu ásamt öryggi og ónæmingargetu IXIARO örvunarskammts 12 mánuðum eftir frumbólusetningu voru metin í slembaðri, opinni, klínískri samanburðarrannsókn sem fór fram á Filippseyjum, þar sem japönsk heilabólga er landlæg (300 börn, meðalaldur 5,3 ár, á bilinu 1,2 – 17,3 ár). 150 börnum var fylgt eftir í þrjú ár án örvunarskammts, 150 börn til viðbótar fengu örvunarskammt eftir 1 ár (0,25 ml ef þau voru yngri en 3 ára þegar örvunarskammturinn var gefinn, 0,5 ml ef þau voru 3 ára og eldri) og var þeim fylgt eftir í tvö ár til viðbótar. Hlutfall mótefnavarnar (SPR) sem skilgreint er sem styrkur hlutleysandi mótefna ≥ 1 : 10 og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) eru sýnd í töflu 11. Örvunarskammturinn leiddi til greinilegrar hækkunar á GMT og hlutfall mótefnavarnar var 100% tveimur árum eftir örvunarskammtinn.

Tafla 11: Hlutfall mótefnavarnar og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks með og án örvunarskammts með IXIARO í 12., 13., 24. og 36. mánuði, þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)

	Án örvunarskammts N = 150	Örvunarskammtur 12 mánuðum eftir frumbólusetningu N = 149	
Tímamarkur eftir frumbólusetningu		0,25 ml örvunarskammtur N=81	0,5 ml örvunarskammtur N=67
Mótefnavörn % (n/N)			
12. mánuður	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13. mánuður	n.a.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24. mánuður	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36. mánuður	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks			
12. mánuður	46	67	40
13. mánuður	n.a.	2911	1366
24. mánuður	50	572	302
36. mánuður	59	427	280

n.a. = liggur ekki fyrir

Ónæmingargeta og öryggi hjá börnum og unglíngum frá löndum þar sem sjúkdómurinn er ekki landlægur
Öryggi og ónæmingargeta IXIARO voru metin í milligreiningu í yfirstandandi, opinni klínískri rannsókn án samanburðar, sem fer fram í Bandaríkjunum (BNA), Evrópu og Ástralíu, á heilbrigðum karlkyns og kvenkyns þátttakendum sem hugðust ferðast til svæða þar sem japönsk heilabólga er landlæg. Börn og unglíngar á aldrinum ≥ 3 til < 18 ára fengu tvo 0,5 ml skammta af bóluefni og börn á aldrinum ≥ 2 mánaða til < 3 ára fengu tvo 0,25 ml skammta af bóluefni á 0. degi og 28. degi með inndælingu í vöðva. Upplýsingar um ónæmingargetu voru metnar hjá 64 þátttakendum. Mótefnasvörun (SCR) og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) eru sýnd í töflu 12.

Tafla 12: Mótefnasvörun og margfeldismeðaltal hlutleysandi mótefnisstyrks gegn japanskri heilabólgu, eftir skömmtum af bóluefni og aldurshópum. Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)

	IXIARO-skammtur	Tímamarkur	SCR n / N	GMT	95% CI
Aldurshópur ≥ 2 mánuðir til < 3 ár	0,25 ml	56. dagur	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. mánuður	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Aldurshópur ≥ 3 til < 18 ár	0,5 ml	56. dagur	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7. mánuður	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Varanleiki mótefnasvörunar hjá börnum og unglíngum frá löndum þar sem sjúkdómurinn er ekki landlægur

Varanleiki mótefnasvörunar var metinn í þrjú ár eftir frumbólusetningu með IXIARO í opinni, klínískri eftirfylgnirannsókn án samanburðar sem gerð var í Bandaríkjunum, Evrópu og Ástralíu. Langtíma ónæmingargeta var metin hjá 23 börnum (meðalaldur var 14,3 ár, á bilinu 3 – 18 ára). Hlutfall mótefnasvörunar (SPR) og margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (GMT) eru sýnd í töflu 13.

Tafla 13: Mótefnasvörun og margfeldismeðaltal hlutleysandi mótefnisstyrks gegn japanskri heilabólgu, eftir skömmtum af bóluefni og aldurshópum. Þýði skv. meðferðaráætlun (ITT)

	Mótefnasvörun (Tíðni þátttakenda með PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Margfeldismeðaltal mótefnisstyrks (PRNT-próf) GMT [95% CI]	
	Eftir 0,25 ml skammt Frumbólusetning	Eftir 0,5 ml skammt Frumbólusetning	Eftir 0,25 ml skammt Frumbólusetning	Eftir 0,5 ml skammt Frumbólusetning
12. mánuður	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
24. mánuður	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
36. mánuður	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. Ekki var hægt að ákvarða 95% öryggismörk (upplýsingar frá einum þátttakanda)

5.2 Lyfjahlönd

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um eiturrif eru takmarkaðar.

Í rannsókn á eiturrifun á æxlun og á meðgöngu/eftir fæðingu hafa ekki komið fram áhrif á æxlun, þyngd fósturs, lífslíkur og þroska afkvæmis tengd bóluefninu. Hins vegar hefur komið fram ófullkomin beinamyndun í hluta beinagrindar í hópnum sem fékk 2 skammta, en ekki í hópnum sem fékk 3 skammta. Sem stendur er erfitt að skýra hvort þetta fyrirbæri er meðferðartengt eða ekki.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Fosfatstillt saltlausn sem inniheldur:

Natríumklóríð

Kalíumtvívetnisfosfat

Tvínatríumvetnisfosfat

Vatn fyrir stungulyf

Um mótefnisglæðir, sjá kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum pakkingum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml af dreifu í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (klóróbútýl elastómer). Pakkingastærð með 1 sprautu með eða án lausrar nálar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllta sprautan er einungis einnota og aðeins má nota hana fyrir einn einstakling. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar. Ef nál fylgir ekki með skal nota sæfða nál.

Notið ekki ef álþynnan á þynnupakkingunni er ekki heil eða ef pakkingin er skemmd.

Við geymslu getur myndast fínt, hvítt botnfall með tærum, litlausum vökva ofan á.

Fyrir lyfjagjöf skal hrista sprautuna vel til að fá fram hvíta, ógegnisæja og einsleita lausn. Ekki skal gefa lyfið ef enn eru smáagnir í lausninni eftir að hún hefur verið hrist eða mislitun sést eða sprautan virðist vera skemmd.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um gjöf 0,5 ml skammts af IXIARO hjá 3 ára og eldri

Til að gefa allan 0,5 ml skammtinn skal fylgja skrefunum hér að neðan:

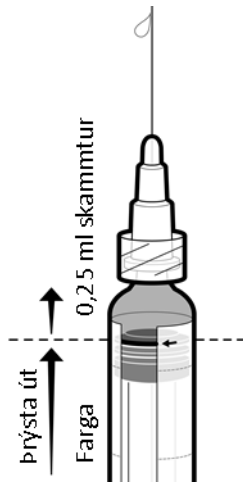
1. Hristið sprautuna svo lausnin verði einsleit.
2. Fjarlægjið hettuna af sprautuendanum með því að snúa henni varlega. Ekki má reyna að toga né brjóta oddinn af, því það getur skemmt nálina.
3. Setjið nál á áfyllta sprautuna.

Upplýsingar um undirbúning gjafar á 0,25 ml skammti IXIARO til notkunar handa börnum yngri en 3 ára

Til að gefa börnum á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára 0,25 ml skammt skal fylgja skrefunum hér að neðan:

1. Hristið sprautuna svo lausnin verði einsleit.
2. Fjarlægjið hettuna af sprautuendanum með því að snúa henni varlega. Ekki má reyna að toga né brjóta oddinn af, því það getur skemmt nálina.
3. Setjið nál á áfyllta sprautuna.
4. Haldið sprautunni í uppréttri stöðu.
5. Ýtið bullunni upp að brún rauðu línunnar á sprautunni, sem er sýnd með rauðri ör (sjá mynd 1)*, til að losna við umframlausn
6. Setjið nýja sæfða nál á áður en inndæling lausnarinnar sem eftir er hefst.

* Hafi bullunni verið ýtt fram yfir rauðu línuna er 0,25 ml skammtur ekki tryggður og þá skal ný sprauta notuð.



Mynd 1:
Undirbúningur
gjafar á 0,25 ml
skammti

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vínarborg
Austurríki

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFISINS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. mars 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. febrúar 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/YYYY}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vínarborg
Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri umbúðir

1. HEITI LYFS

IXIARO stungulyf, dreifa
Bóluefni við japanskri heilabólgu (óvirkt, aðsogað)
Ætlað fullorðnum, unglingum og börnum

2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) af IXIARO inniheldur:
6 AU (mótefnavakaeyningar, sem svarar til styrkleika ≤ 460 ng ED₅₀) af óvirkjaðri japanskri heilabólguveiru (veiklaður stofn SA₁₄₋₁₄₋₂ framleiddur í Vero frumum) aðsogað á álhýdroxíði, vatnað (u.þ.b. 0,25 mg Al³⁺).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Fosfatstillt lausn sem inniheldur natríumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, tvínatríumvetnisfosfat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa.
0,5 ml stakur skammtur í áfylltri sprautu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.
Hristið til að fá einsleita dreifu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sprautið ekki í æð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum pakkningum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Fargið í samræmi við kröfur á hverjum stað

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vínborg
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}>

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Þynnupakkning

Auð hvít þynna án prentaðra upplýsinga.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á áfylltri sprautu

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IXIARO stungulyf, dreifa
Bóluefni við japanski heilabólgu
Til notkunar í vöðva

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur, 0,5 ml

6. ANNÆÐ

Geymið í kæli
Má ekki frjósa.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IXIARO stungulyf, dreifa Bóluefni við japanskri heilabólgu (óvirkt, aðsogað)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið fær þetta bóluefni. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið fyrir þig og barnið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað einungis til persónulegra nota þinna og/eða barnsins. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir hjá þér og/eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IXIARO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IXIARO
3. Hvernig nota á IXIARO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IXIARO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IXIARO og við hverju það er notað

IXIARO er bóluefni gegn japanskri heilabólguveiru. Bóluefnið veldur því að líkaminn framleiðir eigin mótefni gegn þessari veiru.

IXIARO er notað til að koma í veg fyrir smitun af völdum japanskrar heilabólguveiru. Þessi veira finnst aðallega í Asíu og berst í menn með moskítóflugum sem hafa bitið smituð dýr (svo sem svín). Margir sem sýkjast fá væg eða engin einkenni. Hjá þeim sem veikjast alvarlega byrjar japönsk heilabólga yfirleitt með flensulíkum einkennum með sótthita, kuldaþrolli, þreytu, höfuðverk, ógleði og uppköstum. Ringlun og óróleiki koma einnig fyrir á fyrstu stigum sjúkdómsins.

IXIARO er aðeins ætlað fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum 2 mánaða og eldri sem ferðast til landa þar sem japönsk heilabólga er landlæg eða eru í áhættuhópi atvinnu sinnar vegna.

2. Áður en byrjað er að nota IXIARO

EKKI má nota IXIARO

- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér og/eða barninu fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú og/eða barnið hefur fengið ofnæmi eftir fyrri skammt af IXIARO. Einkenni um ofnæmi eru meðal annars útbrot með kláða, mæði og bólga í andliti og tungu.
- ef þú og/eða barnið er veikt með háan hita. Ef svo er, mun læknirinn fresta bólusetningunni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

IXIARO má ekki sprauta í æð.

Frumbólusetningu skal vera lokið minnst einni viku fyrir mögulega útsetningu fyrir japanskri heilabólgu.

Láttu lækninn þinn vita:

- ef þú og/eða barnið hefur áður verið með heilsufarsvandamál eftir fyrri bólusetningar.
- ef þú og/eða barnið er með eitthvert annað þekkt ofnæmi.

- ef þú og/eða barnið er með blæðingarkvilla (sjúkdóm þar sem þér og/eða barninu blæðir meira en eðlilegt er) eða fækkun blóðflagna, sem eykur hættuna á blæðingu eða mari (blóðflagnafæð).
- ef barnið er yngra en 2 mánaða, þar sem IXIARO hefur ekki verið prófað hjá ungbörnum yngri en 2 mánaða.
- ef ónæmiskerfið þitt og/eða barnsins starfar ekki rétt (ónæmisbrestur) eða ef þú og/eða barnið tekur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (svo sem lyf sem inniheldur barkstera og heitir kortísón eða krabbameinslyf).

Læknirinn mun ræða við þig mögulega áhættu og ávinning af því að fá IXIARO.

Athugaðu að:

- IXIARO getur ekki valdið sjúkdómnum sem það er ætlað að veita vörn gegn.
- IXIARO mun ekki koma í veg fyrir smit af völdum annarra veira en japanskrar heilabólguveiru.
- Eins og við á um öll önnur bóluefni getur verið að bólusetning með IXIARO veiti ekki vörn í öllum tilfellum.
- Þú ættir að gera viðeigandi ráðstafanir fyrir þig og barnið til að draga úr moskítóflugnabiti (viðeigandi fatnaður, notkun fæluefnis, moskítóflugnanets) jafnvel eftir að þú hefur fengið IXIARO.

Notkun annarra lyfja samhliða IXIARO

Rannsóknir á mönnum til að meta verkun og öryggi lyfja (klínískar rannsóknir) hafa sýnt að IXIARO má gefa á sama tíma og bóluefni gegn lifrabólgu A og hundaeði.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð, af þér og/eða barninu, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils eða ef þú hefur nýlega fengið annað bóluefni.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun IXIARO hjá konum á meðgöngu eða með barn á brjósti. Til öryggis skal ekki nota IXIARO á meðgöngu eða hjá konum með barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en bóluefnið er notað.

Akstur og notkun véla

IXIARO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

IXIARO inniheldur kalíum og natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum 0,5 ml stökum skammti, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust og minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum 0,5 ml stökum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið gæti innihaldið snefil af natríummetabísúlfíti sem er undir greiningarmörkum.

3. Hvernig nota á IXIARO

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, unglunga og börn 3 ára og eldri er samtals 2 sprautur sem hvor um sig er 0,5 ml:

- fyrri sprautan á 0. degi
- seinni sprautan 28 dögum eftir fyrri sprautuna (á 28. degi)

Einnig er hægt að bólusetja fullorðna á aldrinum 18 til ≤ 65 ára sem hér segir:

- fyrri sprautan á 0. degi
- seinni sprautan 7 dögum eftir fyrri sprautuna (á 7. degi).

Börn á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára

Ráðlagður skammtur fyrir börn á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára er samtals 2 sprautur sem hvor um sig er 0,25 ml:

- fyrri sprautan á 0. degi
- seinni sprautan 28 dögum eftir fyrri sprautuna (á 28. degi).

Leiðbeiningar um undirbúning 0,25 ml skammtsins er að finna aftast í þessum lyfseðli. Gættu þess að þú og/eða barnið ljúki við allt bólusetningarferlið með 2 sprautum. Seinni sprautuna skal gefa minnst 1 viku áður en hætta er á að þú og/eða barnið komist í snertingu við japanska heilabólguveiru. Ef ekki, getur verið að þú og/eða barnið hafi ekki nægilega vörn gegn sjúkdómnum.

Fullorðnir, unglingar, börn og ungbörn 1 árs og eldri geta fengið örvunarskammt innan næsta árs (þ.e. 12 – 24 mánuðum) eftir fyrsta skammt af ráðlagðri frumbólusetningu. Fullorðnir geta fengið annan örvunarskammt 10 árum eftir fyrsta örvunarskammtinn. Eldra fólk (> 65 ára) getur fengið fyrsta örvunarskammtinn fyrr. Læknirinn ákveður þörfina fyrir og tímsetningu örvunarskammtanna.

Lyfjagjöf

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sprautar IXIARO í vöðva í upphandlegg (axlarvöðva).

Því má ekki sprauta í æð. Ef þú og/eða barnið er með blæðingarsjúkdóm getur verið að læknirinn ákveði að gefa bóluefnið undir húð.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef gleymist að nota IXIARO

Ef áætluð sprauta fyrir þig eða barnið gleymist skaltu láta lækninn vita og fá annan tíma til að fá seinni sprautuna.

Án seinni sprautunnar fæst ekki fullkomin vörn gegn sjúkdómnum. Fyrir liggja gögn sem sýna fram á að hægt sé að gefa seinni inndælinguna allt að 11 mánuðum eftir þá fyrri.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meirihluti aukaverkana sem taldar eru upp hér að neðan hafa komið fram í klínískum rannsóknum. Þær koma yfirleitt fram innan fyrstu þriggja daga eftir bólusetninguna, eru yfirleitt vægar og hverfa innan nokkurra daga.

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 notanda af hverjum 10):

höfuðverkur, vöðvaverkir, verkur á stungustað, eymsli á stungustað, þreyta

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100):

ógleði, flensulík einkenni, sótthiti, önnur viðbrögð á stungustað (t.d. roði, hersli, bólga, kláði)

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000):

uppköst, húðútbrot, breytingar í eitlum, mígreni (púlserandi höfuðverkur, sem fylgir oft ógleði, uppköst og ljósfælni), svimi, sundl (tilfinning um að hringsnúast), niðurgangur, magaverkur, mikil svitamyndun, kláði, kuldahrollur, almennur lasleiki, stírðleiki í stoðkerfi, liðverkir, þróttleysi, óeðlilegar rannsóknaniðurstöður á lifrarpófi (hækkun mæligildi lifrarsníma)

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000):

hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur, erfiðleikar við öndun, óeðlileg tilfinning í húð (til dæmis náladofi), ofsakláði, roði í húð, verkur í handlegg eða fótlegg, blóðflagnaskortur, taugabólga, bólga í útlím og bólga í ökkla, bragðtruflanir, bólga í augnlokum, yfirlið

Aðrar aukaverkanir hjá börnum á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára

Hjá börnum á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára hafa eftirfarandi aukaverkanir komið oftast fram en hjá börnum á aldrinum 3 ára til < 12 ára, unglíngum og fullorðnum:

Mjög algengar: sótthiti (28,9%), niðurgangur (11,8%), flensulík einkenni (11,2%), skapstygð (11,0%)

Algengar: lystarleysi, uppköst, húðútbrot

Sjaldgæfar: hósti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir hjá þér og/eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IXIARO

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á eftir „Fyrnist“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C – 8°C).
- Má ekki frjósa. Ef bóluefnið hefur frosið má ekki nota það.
- Geymið í upprunalegum pakkningum til varnar gegn ljósi.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IXIARO inniheldur

1 skammtur (0,5 ml) af IXIARO inniheldur:

Japanska heilabólguveiru stofn SA₁₄₋₁₄₋₂ (deydda)^{1,2} 6 AU³
sem svarar til styrkleika ≤ 460 ng ED₅₀

¹ framleidd í Vero frumum

² aðsogað á hýdrerað álhýdroxíð (u.þ.b. 0,25 milligrömm Al³⁺)

³ mótefnavakaeiningar

Álhýdroxíði er bætt í bóluefnið sem mótefnisglæðir.

Önnur innihaldsefni eru: Natríumklóríð, kalíumtvívetnisfosfat, tvínatríumvetnisfosfat, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IXIARO og pakkningastærðir

IXIARO er stungulyf, dreifa (0,5 ml í glersprautu með eða án lausrar nálar, 1 í hverri pakkningu).

IXIARO er hvít, lítið eitt mjólkurkennd sæfð dreifa sem verður einsleit þegar hún er hrist.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vínarborg
Austurríki
netfang: infoixiaro@valneva.com

Framleiðandi:
Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vínarborg
Austurríki

Hafið samband við markaðsleyfishafa á eftirfarandi netfang ef óskað er eftir frekari upplýsingum um lyfið:
infoixiaro@valneva.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>. Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Áfyllta sprautan er einungis einnota og aðeins má nota hana fyrir einn einstakling. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar. Ef nál fylgir ekki með skal nota sæfða nál.

Notið ekki ef álþynnan á þynnupakkningunni er ekki heil eða ef pakkningin er skemmd.

Við geymslu getur myndast fínt, hvítt botnfall með tærum, litlausum vökva ofan á.
Fyrir lyfjagjöf skal hrista sprautuna vel til að fá fram hvíta, ógegnþæja og einsleita lausn. Ekki skal gefa lyfið ef enn eru smáagnir í lausninni eftir að hún er hrist eða mislitun sést eða sprautan virðist vera skemmd.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Upplýsingar um gjöf 0,5 ml skammts af IXIARO hjá 3 ára og eldri

Til að gefa allan 0,5 ml skammtinn skal fylgja skrefunum hér að neðan:

1. Hristið sprautuna svo lausnin verði einsleit.
2. Fjarlægjið hettuna af sprautuendanum með því að snúa henni varlega. Ekki má reyna að toga né brjóta oddinn af, því það getur skemmt nálina.
3. Setjið nál á áfyllta sprautuna.

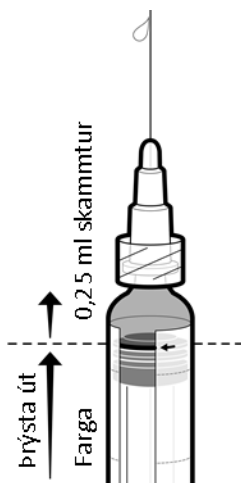
Upplýsingar um undirbúning gjafar á 0,25 ml skammti IXIARO til notkunar handa börnum yngri en 3 ára

Til að gefa börnum á aldrinum 2 mánaða til < 3 ára 0,25 ml skammt skal fylgja skrefunum hér að neðan:

1. Hristið sprautuna svo lausnin verði einsleit.

2. Fjarlægið hettuna af sprautuendanum með því að snúa henni varlega. Ekki má reyna að toga né brjóta oddinn af, því það getur skemmt nálina.
3. Setjið nál á áfyllta sprautuna.
4. Haldið sprautunni í uppréttri stöðu.
5. Ýtið bullunni upp að brún rauðu línunnar á sprautunni, sem er sýnd með rauðri ör (sjá mynd 1)*, til að losna við umframlausn.
6. Setjið nýja sæfða nál á áður en inndæling lausnarinnar sem eftir er hefst.

*Hafi bullunni verið ýtt fram yfir rauðu línuna er 0,25 ml skammtur ekki tryggður og þá skal ný sprauta notuð.



Mynd 1:
Undirbúningur
gjafar á 0,25 ml
skammti