

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IXIARO injekcinė suspensija
Vakcina nuo japoniškojo encefalito (inaktyvuota, adsorbuota)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) IXIARO yra:
japoniškojo encefalito viruso padermės SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktyvuoto)^{1,2} 6 AU³
kuris atitinka ≤ 460 ng ED₅₀ stiprumą

¹ išaugintas Vero ląstelių kultūroje

² adsorbuotas naudojant hidratą aliuminio hidroksidą (maždaug 0,25 miligramų Al³⁺)

³ antigeno vienetų

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Vienoje šio vaistinio preparato 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje šio vaistinio preparato 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Šiame vaistiniame preparate gali būti natrio metabisulfito pėdsakų, tačiau jo kiekis yra mažesnis už aptikimo ribą.

Fiziologinis tirpalas su fosfatinu buferiu 0,0067 M (pagal PO⁴⁻), kurį sudaro:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IXIARO skirtas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir 2 mėnesių bei vyresnių kūdikių aktyviajai imunizacijai nuo japoniškojo encefalito.

IXIARO turėtų būti skiriamas asmenims, kuriems yra rizika užsikrėsti keliaujant ar dirbant.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems (nuo 18 iki \leq 65 metų amžiaus)

Pirminės vakcinacijos kursą sudaro dvi atskiros dozės po 0,5 ml, leidžiamos pagal toliau nurodytą įprastą planą:

pirmoji dozė – 0 dieną;

antroji dozė – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios dozės suleidimo.

Greitasis planas

Asmenis nuo 18 iki \leq 65 metų amžiaus galima skiepyti pagal tokį greitąjį planą:
pirmoji dozė – 0 dieną;
antroji dozė – po 7 dienų po pirmosios dozės.

Skiepijant bet kuria schema pirminė imunizacija turi būti užbaigta likus mažiausiai savaitei iki galimo užsikrėtimo japoniškojo encefalito virusu (JEV) (žr. 4.4 skyrių).
Asmenims, pasiskiepijusiems pirmąja IXIARO doze, rekomenduojama pirminės 2 dozių vakcinacijos kursą užbaigti leidžiant vakciną IXIARO.

Jeigu pirminė imunizacija dviem vakcinų injekcijomis neatlikta, visiška apsauga nuo ligos gali būti nepasiekta. Yra duomenų, kad antrąją injekciją suleidus po pirmosios injekcijos praėjus mažiau negu 11 mėnesių, padidėja serokonversijos laipsnis (žr. 5.1 skyrių).

Stiprinančioji dozė
Stiprinančiąją dozę (trečiąją dozę) reikia suleisti per antruosius metus (pvz., 12–24 mėnesiais) po pirminės imunizacijos, prieš galimą pakartotinę riziką užsikrėsti JEV.

Asmenims, kuriems yra nuolatinė rizika susirgti japoniškojo encefalitu (laboratorių darbuotojams arba endeminių sričių gyventojams), reikia gauti stiprinančiąją dozę per 12-ąjį mėnesį po pirminės imunizacijos (žr. 5.1 skyrių).

Po pirmosios revakcinacijos dozės, skirtos praėjus 12 – 24 mėnesiams po pirminės imunizacijos, sukaupti ilgalaikiai serologinės apsaugos duomenys rodo, kad antrąją revakcinacijos dozę reikia skirti praėjus 10 metų po pirmosios revakcinacijos dozės prieš galimą kontaktą su JEV.

Senyvi pacientai (> 65 metų amžiaus)

Pirminės vakcinacijos kursą sudaro dvi atskiros dozės po 0,5 ml, leidžiamos pagal toliau nurodytą įprastą planą:

pirmoji dozė – 0 dieną;
antroji dozė – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios dozės suleidimo.

Pirminė imunizacija turi būti užbaigta likus mažiausiai savaitei iki galimo užsikrėtimo japoniškojo encefalito virusu (JEV) (žr. 4.4 skyrių).

Asmenims, pasiskiepijusiems pirmąja IXIARO doze, rekomenduojama pirminės 2 dozių vakcinacijos kursą užbaigti leidžiant vakciną IXIARO.

Jeigu pirminė imunizacija dviem vakcinų injekcijomis neatlikta, visiška apsauga nuo ligos gali būti nepasiekta. Yra duomenų, kad antrąją injekciją suleidus po pirmosios injekcijos praėjus iki 11 mėnesių, pasireiškia didelis serokonversijos laipsnis (žr. 5.1 skyrių).

Revakcinacija

Panašiai, kaip skiepijant kitomis vakcinomis, senyviems asmenims IXIARO sukelia silpnesnę imuninę atsaką, nei jaunesniems suaugusiems asmenims. Senyvų asmenų apsaugos trukmė nežinoma, todėl prieš galimą JE virusu ekspoziciją reikia apsvaistyti stiprinančiosios dozės (trečioji dozė) vartojimo galimybę. Ilgalaikė serologinė apsauga po revakcinacijos nežinoma.

Vaikų populiacija

Vaikams nuo 3 metų ir paaugliams iki 18 metų amžiaus

Pirminės vakcinacijos kursą sudaro dvi atskiros dozės po 0,5 ml pagal toliau pateiktą grafiką:

Pirmoji dozė – 0 dieną.
Antroji dozė – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios dozės suleidimo.

Vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus

Pirminės vakcinacijos kursą sudaro dvi atskiros dozės po 0,25 ml pagal toliau pateiktą grafiką:

Pirmoji dozė – 0 dieną.
Antroji dozė – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios dozės suleidimo.

Vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus 0,25 ml dozės paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Rekomenduojama, kad asmenims, kurie buvo vakcinuoti IXIARO pirmąja doze, pirminės vakcinacijos kurso antroji dozė būtų suleista toliau naudojant vaistinį preparatą IXIARO.

Revakcinacijos dozė (vaikams ir paaugliams)

Revakcinacijos dozė (trečiąją dozę) reikėtų skirti antraisiais metais (t. y. 12 – 24 mėnesį) po pirminės imunizacijos prieš galimą pakartotinį kontaktą su JEV.

Vaikai ir paaugliai, kuriems yra nuolatinė rizika susirgti japoniškuoju encefalitu (gyvenantys endeminiuose regionuose), turėtų būti revakcinuojami praėjus 12 mėnesių po pirminės imunizacijos (žr. 5.1 skyrių).

Vaikus ir paauglius nuo 3 iki 18 metų amžiaus reikėtų skiepyti viena 0,5 ml revakcinacijos doze.

Vaikus nuo 14 mėnesių iki 3 metų amžiaus reikėtų skiepyti viena 0,25 ml revakcinacijos doze.

0,25 ml dozės vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus paruošimo instrukcijos pateikiamos 6.6. skyriuje.

Duomenų apie ilgalaikę, daugiau kaip dvejus metus trunkančią vaikų serologinę apsaugą po pirmosios revakcinacijos dozės, skirtos praėjus 1 metams po pirminės imunizacijos, nėra.

Vaikams iki 2 mėnesių amžiaus

IXIARO saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 mėnesių vaikams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vakcina leidžiama į deltinį raumenį. Kūdikiams galima leisti į šlaunies priekinės ar išorinės grupės raumenis. IXIARO negalima leisti į kraujagysles.

Kai IXIARO skiepijama kartu su kitomis leidžiamosiomis vakcinomis, jas reikia leisti skirtingais švirkštais į priešingas kūno vietas.

Išimtiniais atvejais pacientams, sergantiems trombocitopenija ar turintiems kraujo krešėjimo sutrikimų, IXIARO galima leisti po oda, nes po injekcijos į raumenis jiems gali prasidėti kraujavimas. Atsakas į po oda suleistą vakciną gali būti nepakankamas (žr. 4.4 skyrių). Reikėtų pažymėti, kad klinikinio veiksmingumo duomenų nepakanka injekcijai po oda pagrįsti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba protamino sulfato, formaldehido, galvijų serumo albumino, šeimininko ląstelės DNR, natrio metabisulfito (žr. 2 skyrių), šeimininko ląstelės baltymo likučiams.

Asmenims, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos suleidus pirmąją vakcinos dozę, antrosios dozės skirti negalima.

Asmenų, sergančių ūmine, sunkia, karščiavimą sukeliančia liga, skiepijimą reikia atidėti.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologijų vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti suleisto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kaip ir vartojant kitas injekcines vakcinas, visada reikia turėti paruoštas tinkamas gydymo ir stebėjimo priemones, būtinas retai po vakcinacijos pasitaikančioms anafilaksinėms reakcijoms gydyti.

Jokiais būdais IXIARO negalima leisti į kraujagysles.

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, pasiskiepijus IXIARO apsauga užtikrinama ne visais atvejais.

IXIARO neapsaugos nuo kitų mikroorganizmų sukeliama encefalito.

Kaip ir kitų į raumenis leidžiamų injekcijų atveju, šios vakcinos į raumenis negalima leisti asmenims, sergantiems trombocitopenija, hemofilija ar kitais kraujavimo sutrikimais (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems 29,4 % serokonversijos laipsnis nustatytas praėjus 10 dienų nuo pirmojo skiepo atliekant injekciją į raumenis, 97,3 % – praėjus savaitei nuo antrojo skiepo atliekant injekciją į raumenis pagal įprastą schemą. Skiepijant pagal greitosios imunizacijos planą, po antrosios injekcijos į raumenis praėjus 7 dienoms serokonversijos dažnis buvo 99 . Taigi, pirminė imunizacija turėtų būti užbaigta likus bent savaitei iki galimos rizikos užsikrėsti japoniškojo encefalito virusu (JEV).

Kol nepavartota antroji dozė, apsauga nuo japoniškojo encefalito būna negarantuota.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Skiepijimas IXIARO kartu su kitomis vakcinomis:

Klinikiniuose tyrimuose įvertintas IXIARO vartojimas kartu su inaktyvuota hepatito A vakcina ir su inaktyvintomis vakcinomis nuo pasiutligės taikant du skirtingus imunizacijos planus. Imuninio atsako į japoniškojo encefalito viruso (JEV) ar į vakcinas nuo hepatito A arba pasiutligės sąveikos nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

IXIARO skiepijant kartu su kitomis tirtomis vakcinomis nė vienos iš vakcinų saugumo savybės nekito.

Pacientams, kuriems taikoma imunosupresinė terapija, arba pacientams, sergantiems imunodeficitu, tinkamas imuninis atsakas gali nepasireikšti.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimų su vaikais ir paaugliais neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie IXIARO vartojimą nėštumo laikotarpiu nepakanka.

Su gyvūnais atliktuose tyrimuose nustatyta neaiškios klinikinės reikšmės duomenų (žr. 5.3 skyrių).

Laikantis atsargumo, nėštumo laikotarpiu IXIARO reikėtų nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar IXIARO išskiriama į motinos pieną.

Poveikio žindomam kūdikiui (vaikui) nenumatoma, kadangi žindančių moterų ekspozicija IXIARO yra nereikšminga. Tačiau, nesant duomenų, laikantis atsargumo žindymo metu reikia vengti vartoti IXIARO.

Vaisingumas

Tyrimai su žiurkėmis neparodė su vakcina susijusio poveikio patelių reprodukcijai, vaisiaus svoriui, palikuonių išgyvenamumui ir vystymuisi.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IXIARO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

IXIARO saugumas buvo vertinamas kontroliuojamuose ir nekontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 5 021 sveiki suaugusieji (iš neendeminių šalių) ir 1 559 vaikai ir paaugliai (daugiausia iš endeminių šalių).

Maždaug 40 % gydytų asmenų patyrė sisteminės nepageidaujamas reakcijas ir maždaug 54 % patyrė nepageidaujamas reakcijas injekcijos vietoje. Jos paprastai pasireiškia per pirmas tris dienas po skiepijimo, yra nestiprios ir išnyksta per kelias dienas. Lyginant pirmąją ir antrąją dozę arba po revakcinacijos dozės nepageidaujamų reakcijų padaugėjimo suaugusiesiems asmenims nepastebėta.

Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems asmenims, apie kurias dažniausiai pranešta, yra galvos skausmas (20 % asmenų), raumenų skausmas (13 %), injekcijos vietos skausmas (33 %) ir jautrumas injekcijos vietoje (33 %) ir nuovargis (12,9 %).

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaikams ir paaugliams yra karščiavimas, viduriavimas, į gripą panašus susirgimas, dirglumas, injekcijos vietos skausmas, jautrumas ir paraudimas injekcijos vietoje (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal ,kuris apibūdinamas taip:

Labai dažnas: $\geq 1/10$

Dažnas: $\geq 1/100 - < 1/10$

Nedažnas: $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

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

Suaugusiųjų ir vyresnių žmonių (> 65 metų amžiaus) populiacija

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažnas: limfadenopatija.

Retas: trombocitopenija.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas: galvos skausmas.

Nedažnas: migrena, svaigulys.

Retas: parestezija, neuritas, skonio pojūčio sutrikimas, sinkopė (nuoalpis)*.

Akių sutrikimai

Reti: akių vokų patinimas.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Nedažnas: galvos sukimosi jausmas.

Širdies sutrikimai

Retas: palpitacijos, tachikardija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Retas: dusulys.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnas: pykinimas.

Nedažni: vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažnas: bėrimas, niežulys, sustiprėjęs prakaitavimas

Retas: dilgėlinė, eritema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažnas: raumenų skausmas.

Nedažnas: raumenų ir griaučių sąstingis, artralgija.

Retas: galūnių skausmas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: injekcijos vietos skausmas jautrumas, injekcijos vietoje, nuovargis.

Dažnas: į gripą panašus negalavimas, karščiavimas, kitos reakcijos injekcijos vietoje, pvz., paraudimas, sukietėjimas, patinimas, niežėjimas.

Nedažnas: drebulys, bloga savijauta, astenija.

Retas: periferine edema.

Tyrimai

Nedažnas: kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

* Taip pat užregistruota vaistą pradėjus tiekti į rinką.

Vaikų populiacija (nuo 2 mėnesių iki <18 metų amžiaus)

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo stebimos vaikams (nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus) po 0,25 ml dozės suleidimo bei vaikams ir paaugliams (nuo 3 metų iki 18 metų amžiaus) po 0,5 ml dozės suleidimo, dažnis

Organų sistemų klasės Tinkamiausias terminas	Nepageidaujamų reakcijų dažnis (%) pagal dozę/amžių	
	0,25 ml N = 783 nuo 2 mėnesių iki <3 metų	0,5 ml N = 628 nuo 3 iki <18 metų
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Limfadenopatija	0,1	0,0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Sumažėjęs apetitas	8,2	1,9
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	2,9	6,1
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Kosulys	0,5	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	11,9	1,4
Vėmimas	7,3	1,9
Pykinimas	3,9	1,9
Pilvo skausmas	0,1	0,0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Bėrimas	6,3	1,4
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Mialgija	3,0	7,1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Karščiavimas	28,5	10,4
Į gripą panaši liga	10,9	2,9
Irzlumas	10,9	1,9
Nuovargis	3,5	3,5
Paraudimas injekcijos vietoje	10,0	4,1
Skausmas injekcijos vietoje	6,1	14,1
Jautrumas injekcijos vietoje	4,2	14,7
Patinimas injekcijos vietoje	3,6	2,2
Sukietėjimas injekcijos vietoje	1,2	1,9
Niežulys injekcijos vietoje	0,6	1,6
Tyrimai		
Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	0,5	0,2

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie su perdozavimu susijusius simptomus negauta.

Vaikų populiacija

Apie perdozavimo atvejus vaikų populiacijoje nebuvo pranešta. Netyčinis IXIARO 0,5 ml suleidimas vaikams nuo 1 iki 3 metų amžiaus nesukėlė saugumo problemų (žr. 5.1 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, virusinės vakcinos, encefalito vakcinos. ATC kodas – J07BA02

Veikimo mechanizmas

Japoniškojo encefalito (JE) vakcinų veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vakcina skatina imuninę sistemą gaminti japoniškojo encefalito virusą veikiančius antikūnus, kurie dažniausiai ir apsaugo. Provokaciniai tyrimai atlikti su pelėmis, kurioms buvo suleista žmogiškojo IXIARO antiserumo. Šie tyrimai parodė, kad beveik visos pelės, kurių nuosėdų mažinimo neutralizavimo testo (angl. *Plaque Reduction Neutralization Test*) titras buvo bent 1:10, buvo apsaugotos nuo mirtino japoniškojo encefalito viruso užkrato.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Perspektyvinių veiksmingumo tyrimų neatlikta. IXIARO imunogeniškumas tirtas su maždaug 3 119 sveikais suaugusiais asmenimis septyniuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose ir penkiuose nekontroliuojamuose 3 fazės tyrimuose ir su maždaug 550 sveikų vaikų, kurie dalyvavo dviejuose atsitiktinių imčių, kontroliuojamuose ir dviejuose nekontroliuojamuose 3 fazės klinikiniuose tyrimuose.

Pagrindinis imunogeniškumo tyrimas (suaugusieji)

Vakcinos imunogeniškumas vertintas atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame aklame daugiacentriame III fazės klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 867 sveiki vyrai ir moterys, kuriems skirta IXIARO arba JAV išduotą licenciją turinčios JEV vakcinos JE-VAX (0, 7 ir 28 dieną atliekant poodinę injekciją). Visai tyrimo populiacijai kompleksinė pirminė vertinamoji baigtis buvo serokonversijos laipsnis (anti-JEV antikūno titras $\geq 1:10$) ir titrų geometrinis vidurkis (TGV) 56 dieną, įvertinti atliekant nuosėdų mažinimo neutralizavimo testą.

Iki 56 dienos asmenų, kuriems pasireiškė serokonversija, dalis buvo panaši abiejose paveiktose grupėse (atitinkamai 96,4 % ir 93,8 % IXIARO ir JE-VAX). Iki 56 dienos TGV padidėjo atitinkamai iki 243,6 IXIARO atveju ir 102,0 JE-VAX atveju. Imuninis atsakas, kurį sukėlė IXIARO, buvo nesilpnėjęs už JE-VAX sukeltą imuninį atsaką (2 lentelė).

2 lentelė. IXIARO ir JE-VAX serokonversijos laipsniai ir titrų geometrinis vidurkis pagal protokolo populiacijas. Neutralizuojančių antikūnų titrai lyginant su JEV buvo vertinami lyginant su JEV štamo SA₁₄₋₁₄₋₂.

Serokonversijos laipsnis		
Laikas	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
0 vizitas (apžiūra)	0	0
3 vizitas (28 diena)	54 (197)	86,8 (321)
4 vizitas (56 diena)	96,4 (352)	93,8 (347)
Titro geometrinis vidurkis (pagal nuosėdų mažinimo neutralizavimo testą)		
Laikas	IXIARO N=365 GVT (n)	JE-VAX N=370 GVT (n)
0 vizitas (apžiūra)	5,0 (365)	5,0 (370)
3 vizitas (28 diena)	17,4 (363)	76,9 (367)
4 vizitas (56 diena)	243,6 (361)	102,0 (364)

Amžiaus poveikis imuniniam atsakui į IXIARO ir JE-VAX vertintas kaip šio aktyviai kontroliuojamo tyrimo antrinė vertinamoji baigtis, vyresnius kaip 50 metų asmenis (N = 262, vidutinis amžius – 59,8) lyginant su jaunesniais nei 50 metų amžiaus asmenimis (N=605, vidutinis amžius –33,9).

Reikšmingo skirtumo tarp IXIARO ir JE-VAX serokonversijos laipsnių jaunesniems kaip 50 metų asmenims palyginti su 50 metų ar vyresniais asmenimis 28 arba 26 dieną po vakcinacijos nenustatyta. JE-VAX grupėje (80,9 palyginti su 45,9, p = 0,0236), jaunesnių kaip 50 metų asmenų palyginti su 50 metų ir vyresniais asmenimis, titrų geometrinis vidurkis buvo gerokai didesnis 28 dieną, bet labai nesiskyrė nuo šios grupės titrų 56 dieną. Amžius neturėjo reikšmingo poveikio geometrinio vidurkio titrui toje grupėje, kuriai skirta IXIARO. Reikšmingo skirtumo tarp IXIARO ir JE-VAX serokonversijos laipsnių jaunesniems kaip 50 metų asmenims palyginti su 50 metų ar vyresniais asmenimis 28 arba 56 dieną abiejose grupėse nenustatyta.

Antikūnų buvimas (suaugusieji)

Antikūnų buvimas buvo vertinamas nekontroliuojamame III fazės tolesniame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo asmenys, anksčiau jau dalyvavę dviejuose pagrindiniuose tyrimuose ir jiems buvo skirta bent viena IXIARO dozė. Ilgalaikis IXIARO imunogeniškumas įvertintas ištyrus pogrupį, sudarytą iš 181 įtrauktų į gydymą (angl. *Intent-to-treat* – ITT) asmenų, kuriems po pirminio skiepavimo IXIARO vakcina buvo praėję ne daugiau kaip 24 mėn ir 152 asmenys, kuriems po pirminio skiepavimo IXIARO vakcina buvo praėję ne daugiau kaip 36 mėn. 3 lentelėje apibendrinti ITT grupės asmenų, kurių PRNT₅₀≥1:10 rodikliai ir GVT 2-ąjį, 6-ąjį, 12-ąjį, 24-ąjį ir 36-ąjį mėnesiais.

3 lentelė. Asmenų, kurių PRNT₅₀≥1:10, rodikliai ir titrų geometrinis vidurkis (TGV) 2-ąjį, 6-ąjį, 12-ąjį, 24-ąjį ir 36-ąjį mėnesiais po IXIARO skyrimo (ITT populiacija).

Laikas	Asmenų, kurių PRNT ₅₀ ≥1:10, rodiklis		TGV	
	% (n/N)	95 % pasikliauties intervalas	TGV (N)	95 % pasikliauties intervalas
2 mėnesį	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
6 mėnesį	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
12 mėnesį	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
24 mėnesį	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
36 mėnesį	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Pastebėtas TGV sumažėjimas toks, kokio tikėtasi ir labai panašus į duomenis, gautus naudojant kitas inaktyvuotas JE vakcinas.

Kitame atviraime stebimajame 3 fazės tyrime buvo vertinamas antikūnų buvimas per 24 mėnesių laikotarpį po pirminio skiepavimo. Šiame stebimajame tyrime dalyvavo 116 asmenų, kurie rekomenduojamu pirminio imunizavimo būdu buvo paskiepyti IXIARO vakcina. Asmenų, kurių PRNT₅₀≥1:10, rodiklis buvo 82,8 %

(95 % PI: 74,9; 88,6; N=116) 6-ąjį mėnesį ir 58,3 % 12-ąjį mėnesį (95 % PI: 49,1; 66,9; N=115). 24-tąjį mėnesį 48,3 % (95 % PI: 39,4; 57,3; N=116) asmenų, kuriems buvo atliktas rekomenduojamas pirminis imunizavimas, PRNT₅₀ titrai vis dar buvo ≥1:10. Šių asmenų TGV 24-ąjį mėnesį buvo 16,2 (95 % PI: 13,8; 19,0).

Revakcinacija (suaugusieji)

Nekontroliuojamame, atviraime 3 fazės tyrime viena 6 mikrogramų (0,5 ml) revakcinacijos IXIARO vakcina dozė buvo suleista 15-ąjį mėnesį po pirminio imunizavimo. Visi 198 gydyti asmenys buvo įtraukti į ITT ir saugos grupes.

Asmenų, kurių PRNT₅₀≥1:10, rodikliai ir TGV per stebėjimo laikotarpį apibendrinti 4 lentelėje toliau:

4 lentelė. Asmenų, kurių PRNT₅₀≥1:10, rodikliai ir TGV prieš imunizavimą ir 1-ąjį, 6-ąjį bei 12-ąjį mėnesį po vienos 6 mikrogramų (0,5 ml) revakcinacijos dozės suleidimo praėjus 15 mėnesių po rekomenduojamo pirminio imunizavimo IXIARO vakcina (ITT grupėje)

	Asmenų, kurių PRNT ₅₀ ≥1:10, rodiklis		TGV	
		95 % PI		95 % PI
Prieš revakcinaciją, 0 diena (n=198)	69,2 %	[62,4 %; 75,2 %]	22,5	[19,0; 26,7]
28 diena (n=198)	100,0 %	[98,1 %; 100,0 %]	900,1	[742,4; 1091,3]
6 mėnuo (n=197)	98,5 %	[95,6 %; 99,5 %]	487,4	[390,7; 608,1]
12 mėnuo (n=194)	98,5 %	[95,6 %; 99,5 %]	361,4	[294,5; 443,5]

Antikūnų buvimas po revakcinacijos (suaugusiesiems)

Pirmiau aprašyto tyrimo nekontroliuojamame, atviraime tęsinyje buvo stebėti 67 tiriamieji asmenys, siekiant nustatyti JEV neutralizuojančių antikūnų titrus praėjus apytiksliai 6 metams po revakcinacijos. 96 % tiriamųjų asmenų (64/67) vis dar buvo rastas apsaugą užtikrinantis antikūnų kiekis (PRNT₅₀ > 1:10), o TGV – 148 (95 % PI: 107; 207). Vidutinei apsaugos trukmei nustatyti buvo taikytas matematinis modeliavimas. Remiantis šiuo modeliu, apskaičiuota, kad vidutinė apsaugos trukmė bus 14 metų, o 75 % paskiepytų asmenų apsaugą užtikrinantį antikūnų kiekį (PRNT₅₀ > 1:10) turės 10 metų. Todėl antrąją revakcinaciją reikėtų atlikti praėjus 10 metų po pirmosios revakcinacijos, skirtos praėjus 1 metams po pirminės imunizacijos, prieš galimą kontaktą su JEV.

Sparčiosios imunizacijos planas (suaugusieji)

IXIARO imunogeniškumas skiepijant pagal greitosios vakcinacijos planą buvo įvertintas atsitiktinių imčių, stebėtojų kodo metu, 3 fazės tyrime. Pagal greitosios imunizacijos planą vakcina IXIARO kartu su inaktyvinta vakcina nuo pasiutligės (Rabipur) iš viso 0 ir 7-ąją dieną buvo paskiepyta 217 tiriamieji asmenys nuo 18 iki ≤65 metų amžiaus. 56 tiriamieji 0 ir 28-ąją dieną pagal įprastą schemą buvo paskiepyti tik IXIARO. Tiriamųjų asmenų, kuriems serokonversija buvo užregistruota iki 7 dienos ir iki 28 dienos po paskutinės imunizacijos, dalis buvo panaši pagal abi schemas skiepytų asmenų grupėse. Skiepijant pagal abi schemas serokonversijos dažnis ir antikūnų titrai buvo panašūs ir aukšti iki 12 mėnesių po pirmosios imunizacijos (5 lentelė).

Imunizacija pagal sparčiąją schemą buvo tirta kartu skiepijant vakcinomis IXIARO ir Rabipur, tačiau pagal šią schemą galima skiepyti tik IXIARO, dviejų vakcinų imuninės sąveikos nepastebėta (žr. 4.5 skyrių).

5 lentelė: Serokonversijos dažnis ir anti-JEV neutralizuojančių antikūnų TGV 0, 14, 21, 35, 56 ir 365 dieną paskiepijus vakcina IXIARO ir inaktyvinta vakcina nuo pasiutligės pagal sparčiosios vakcinacijos schemą bei tik vakcina IXIARO pagal įprastą schemą (populiacija pagal protokolą)

	Serokonversijos dažnis (Tiriamųjų, kurių PRNT ₅₀ ≥ 1:10, dažnis)		TGV (plokštelių susidarymo neutralizavimo testas)	
	Greitosios vakcinacijos planas % (n/N)	Įprastas vakcinacijos planas % (n/N)	Įprastas vakcinacijos planas (N)	Įprastas vakcinacijos planas (N)
Vakcinacijos schema	IXIARO 0, 7 diena Rabipur 0, 3, 7 diena	IXIARO 0, 28 diena -	IXIARO 0, 7 diena Rabipur 0, 3, 7 diena	IXIARO 0, 28 diena -
0 diena	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
14-oji diena	99 (206/209)	NT	715 (209)	NT
21-oji diena	100 (207/208)	NT	1255 (208)	NT
35-oji diena	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
56-oji diena	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
365-oji diena	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NT= netaikoma

Nebaigtas pirminis imunizavimas (suaugusieji)

Revakcinacijos dozių imunogeniškumas buvo vertinamas ir tyrime, nagrinėjusiame imuniteto išlikimą po skirtingais režimais atlikto pirminio imunizavimo (2x6 mikrogramai: N=116, 1x12 mikrogramų: N=116 arba 1x6 mikrogramai: N=117). Viena 6 mikrogramų (0,5 ml) revakcinacijos dozė buvo skirta po 11 arba 23 mėnesių po pirmosios dozės asmenims, kurie buvo seroneigiami (PRNT₅₀ titrai < 1:10) 6-ąjį ir (arba) 12-ąjį mėnesį po pirminio imunizavimo. Rezultatai parodė, kad antrąjį pirminio imunizavimo serijos injekciją galima atlikti praėjus ne daugiau kaip 11 mėnesių po pirmosios dozės suleidimo. Imuninis atsakas į kitas dozes, suleistas skirtingu laiku po baigto arba nebaigto pirmojo imunizavimo, parodytas 6 lentelėje.

6 lentelė. Serokonversijos rodiklis (SKR) ir TGV ketvirtąją savaitę po vienos 6 mikrogramų revakcinacijos dozės suleidimo asmenims, kurių PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀<1:10 reiškia, kad asmuo serologinės apsaugos nebeteri), 11-ąjį mėnesį arba 23-ąjį mėnesį po rekomenduojamo pirminio imunizavimo (2x6 mikrogramai) arba nebaigto (1x6 mikrogramai) pirminio imunizavimo IXIARO vakcina (ITT grupė)

	(n / N)	SKR	TGV	[95 % PI]
Revakcinacija po rekomenduojamo pirminio imunizavimo (2x6 mikrogramai)				
Revakcinacija 11-ąjį mėnesį	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Revakcinacija 23-ąjį mėnesį	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Antroji dozė po nebaigto pirminio imunizavimo (1x6 mikrogramai)				
Antroji dozė 11-ąjį mėnesį	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Antroji dozė 23-ąjį mėnesį	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Skyrimas kartu su kitais vaistiniais preparatais (suaugusiesiems)

Skiepijimas IXIARO vakcina kartu su inaktyvinta vakcina nuo hepatito A viruso (HAV) (HAVRIX 1440)

Viename klinikiniam tyrime tirtas IXIARO vartojimas kartu su inaktyvuota vakcina nuo hepatito A viruso (HAV) (HAVRIX 1440). Imuninis atsakas į atitinkamai JE virusą ir HAV nesusilpnėjo. Pasirodė, kad, anti-JEV neutralizuojančio antikūno ir HAV antikūno TGV atžvilgiu, kartu vartojant IXIARO ir inaktyvintą

vakciną nuo hepatito A, poveikis ne silpnėjęs nei vakcinas vartojant atskirai, abiejų tipų antikūnų serokonversijos laipsnis taip pat nepakito (7 lentelė).

7 lentelė. Anti-JEV neutralizuojančio antikūno serokonversijos laipsniai ir geometrinio vidurkio titras 56 dieną ir HAV antikūno serokonversijos laipsnis ir geometrinis vidurkio titras 28 dieną pagal protokolo populiacijas.

Anti-JEV neutralizuojančio antikūno serokonversijos laipsnis ir geometrinio vidurkio titras 56 dieną			
	% asmenų, kuriems pasireiškė serokonversija	TGV	95 % pasikliautinis intervalas
C grupė: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
A grupė: IXIARO + placebas	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
HAV antikūno serokonversijos laipsniai ir titro geometrinis vidurkis 28 dieną			
	% asmenų, kuriems pasireiškė serokonversija	TGV	95 % pasikliautinis intervalas
C grupė: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
B grupė: HAVRIX + placebas	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Skiepijimas IXIARO vakcina kartu su inaktyvinta vakcina nuo pasiutligės (Rabipur)

Stebėtojų koduotame 3 fazės tyrime buvo tirta suaugusiųjų nuo 18 iki ≤ 65 metų amžiaus imunizacija IXIARO vakcina kartu su Rabipur, palyginant su vakcinacija kiekviena iš šių vakcinų pagal įprastą schemą. Vertinant pagal titro geometrinį vidurkį (TGV) ir JEV neutralizuojančius antikūnus, sąveikos tarp vakcinų nepastebėta (8 lentelė). Sąveikos su Rabipur sukeltu imuniniu atsaku taip pat nebuvo.

8 lentelė: Serokonversijos dažnis (tiriamųjų, kurių $PRNT_{50} \geq 1:10$, dažnis) ir JEV neutralizuojančių antikūnų TGV (plokštelių susidarymo neutralizavimo testas) protokole numatyta populiacija skiepijant vakcinomis IXIARO ir Rabipur pagal įprastą schemą

Serokonversijos dažniai ir JEV neutralizuojančių antikūnų geometrinis vidutinis titras 56-ąją dieną		
	SCR [%] (n/N)	TGV [95% PI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Vakcinacijos schema: IXIARO: 0/28 diena, Rabipur: 0/7/28 diena.

Imunogeniškumas senyviems asmenims (> 65 metų amžiaus)

IXIARO imunogeniškumas buvo įvertintas atvirajame, nekontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 200 sveikų senyvų asmenų nuo >65 iki 83 metų amžiaus, įskaitant tiriamuosius, kurie sirgo stabiliomis lydinčiomis ligomis, pvz., hipercholesterolemija, hipertenzija, širdies ir kraujagyslių liga arba nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu. JEV neutralizuojantys antikūnai buvo nustatyti praėjus 42 dienoms po antrosios pirminės vakcinacijos dozės (70-oji diena). Senyvų asmenų vakcinacijos sukeltas imuninis atsakas buvo silpnėjęs, palyginti su jaunesniais suaugusiaisiais ar vaikais, vertinant pagal serokonversijos dažnį (tiriamųjų, kurių $PRNT_{50}$ titras $\geq 1:10$, procentas) ir geometrinį vidutinį titrą (9 lentelė).

9 lentelė: JEV neutralizuojančių antikūnų serokonversijos dažniai ir titrų geometrinis vidurkis 70-ąją dieną ketintoje gydyti populiacijoje, visoje tyrimo populiacijoje ir stratifikuotoje pagal amžių

JEV neutralizuojančių antikūnų serokonversijos dažniai ir titro geometrinis vidurkis 70-ąją dieną				
	n / N	SCR	GMT	95 % PI
Visa tiriamoji populiacija	128/197	65 %	37	29,2, 47,8
> 65 - < 75 metų amžiaus grupė	113/173	65,3 %	37,2	28,6, 48,3
≥ 75 metų amžiaus grupė	15/23	65,2 %	42,2	19,2, 92,7

Vaikų populiacija

Atliekant 2 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki indų vaikai nuo 1 metų iki 3 metų amžiaus, 24 vaikai buvo vakcinuoti IXIARO 0,25 ml (registruota dozė šiai amžiaus grupei) ir 24 vaikai – suaugusiųjų 0,5 ml doze. Gauta nedaug duomenų, tačiau skiriant 0,25 ml ir 0,5ml dozes šioje amžiaus grupėje skirtumas saugumo požiūriu nepastebėtas.

IXIARO imunogeniškumas ir saugumas vaikams ir paaugliams pagal duomenis iš JEV endeminės šalies

IXIARO imunogeniškumas ir saugumas buvo vertinamas atsitiktinių imčių, kontroliuojamame, atvira klinikiniam tyrimo, kuris buvo atliekamas Filipinuose, JEV endeminėje šalyje. IXIARO saugumo duomenys buvo palyginti su kontroliuojamųjų vakcinų „Havrix“ (vakcinos nuo hepatito A, vaikams 720 ELISA vnt./0,5 ml) ir „Prevenar“ (pneumokokinės 7-iavalentės konjuguotos vakcinos [difterijos CRM197 proteinas]) saugumo duomenimis.

Vertinant imunogeniškumą tyrimo populiacijos pogrupyje, buvo nustatytas ir serokonversijos rodiklis (SKR), apibrėžiamas pagal JEV neutralizuojančių antikūnų titrą $\geq 1:10$, tiriamųjų santykį, kuriems mažiausiai 4 kartus padidėjo antikūnų titrai ir geometrinio vidurkio titras 56 dieną ir 7 mėnesį pagal dozę ir amžiaus grupę. IXIARO sukeltas imuninis atsakas pateikiamas 10 lentelėje.

10 lentelė. Serokonversijos laipsnis, tiriamųjų santykis, kuriems mažiausiai 4 kartus padidėjo JEV neutralizuojančių antikūnų titrai ir geometrinio vidurkio titrai prieš vakcinaciją, 56 dieną ir 7 mėnesį, suskirstytas pagal ketinamos gydyti populiacijos amžiaus grupę.

Vakcinos dozė	0,25 ml			0,5 ml	
	2 mėnesiai– 6 mėnesiai	6 mėnesiai– 12 mėnesių	1 metai– 3 metai	3 metai– 12 metų	12 metų– 18 metų
Serokonversijos laipsnis, % (n/N)					
Iki vakcinacijos	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
56 diena	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
7 mėnuo	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Tiriamųjų santykis, kuriems mažiausiai 4 kartus padidėjo JEV neutralizuojančių antikūnų titrai, % (n/N)					
56 diena	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7 mėnuo	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Titro geometrinis vidurkis (N)					
Iki vakcinacijos	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56 diena	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7 mėnuo	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇ Neigiami titrai iki vakcinacijos buvo priskirti 5.

Saugumas ir toleravimas buvo vertinami visoje tyrime dalyvavusioje populiacijoje. Pacientų tėvai ar tiriamieji dienoraščio kortelėje registravo nepageidaujamus reiškinius pirmąsias septynias dienas po kiekvienos vakcinacijos. Pacientų tėvų ar tiriamųjų buvo prašoma pateikti informaciją apie bet kokią neaprašytą nepageidaujamą reiškinį antrosios vakcinacijos dieną ir pacientų vizitų metu, įskaitant medicininę apžiūrą 28 dieną (56 dieną) ir 6 mėnesį (7 mėnesį) po antrosios dozės suleidimo. IXIARO saugumo duomenys buvo panašūs kaip ir „Havrix“ bei „Prevenar“.

Antikūnų buvimas ir revakcinacijos dozė vaikams bei paaugliams iš JEV endeminių šalių

JEV neutralizuojančių antikūnų buvimas po pirminės imunizacijos bei IXIARO revakcinacijos saugumas ir imunogeniškumas praėjus 12 mėnesių po pirminės imunizacijos buvo vertinti atsitiktinių imčių, kontroliuojamame, atviraime klinikiniam tyrime, kuris buvo atliktas Filipinuose, JEV endeminiame regione (300 vaikų, vidutinis amžius 5,3 metų, intervalas 1,2 – 17,3 metų). 150 vaikų, kuriems revakcinacija neatlikta, buvo stebėti trejus metus, 150 vaikų papildomai buvo revakcinuoti po 1 metų (0,25 ml doze, jeigu revakcinacijos metu buvo jaunesni nei 3 metų amžiaus, 0,5 ml doze, jeigu buvo 3 metų amžiaus ir vyresni) ir buvo stebėti dar dvejus metus. Serologinės apsaugos dažnis (SPR), apibrėžiamas kaip didesnis nei 1:10 neutralizuojančių antikūnų titras, ir titro geometrinis vidurkis (TGV) pateikti 11 lentelėje. Revakcinacijos dozė labai padidino TGV, o serologinės apsaugos dažnis praėjus dvejams metams po revakcinacijos liko 100 %.

11 lentelė. Serologinės apsaugos dažnis ir vidutinis geometrinis titras po revakcinacijos IXIARO vakcina ir revakcinacijos neatliekant 12-ą, 13-ą, 24-ą ir 36-ą mėnesį ketinamoje gydyti populiacijoje.

Laikas po pirminės imunizacijos	Revakcinacija neatlikta N = 150	Revakcinacijos dozė praėjus 12 mėnesių po pirminės imunizacijos N = 149	
		0,25 ml revakcinacijos dozė N = 81	0,5 ml revakcinacijos dozė N = 67
Serologinės apsaugos dažnis % (n/N)			
12 mėnuo	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13 mėnuo	NT	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24 mėnuo	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36 mėnuo	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Titro geometrinis vidurkis			
12 mėnuo	46	67	40
13 mėnuo	NT	2911	1366
24 mėnuo	50	572	302
36 mėnuo	59	427	280

NT – neturima

Imunogeniškumas ir saugumas vaikams ir paaugliams pagal duomenis iš neendeminių šalių

IXIARO saugumas ir imunogeniškumas buvo tiriamas nekontroliuojamame, atviraime klinikiniam tyrime, atliktame Jungtinėse Amerikos Valstijose, Europoje ir Australijoje, kuriame dalyvavo sveiki vyriškos ir moteriškos lyties tiriamieji asmenys, planuojantys keliauti į JEV endeminius regionus. ≥ 3 metų vaikai ir paaugliai iki 18 metų amžiaus buvo vakcinuoti į raumenį dviem vakcinos dozėmis po 0,5 ml, vaikai nuo

≥ 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus buvo vakcinuoti į raumenį dviem vakcinos dozėmis po 0,25 ml 0 dieną ir 28 dieną. Buvo įvertinti 64 tiriamųjų imunogeniškumo duomenys. SKR ir TGV pateikiami 12 lentelėje.

12 lentelė. JEV neutralizuojančių antikūnų serokonversijos laipsnis ir geometrinio vidurkio titrai pagal vakcinos dozę ir amžiaus grupę. Ketinama gydyti populiacija.

	IXIARO dozė	Laiko momentas	SKD n / N	TGV	95 % PI
Amžiaus grupė nuo ≥ 2 mėnesių iki < 3 metų	0,25 ml	56 diena	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7 mėnuo	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Amžiaus grupė nuo ≥ 3 iki < 18 metų	0,5 ml	56 diena	100 % 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7 mėnuo	100 % 29/32	57,1	38,4; 84,9

Antikūnų buvimas vaikams ir paaugliams neendeminėse šalyse

Nekontroliuojamame, atviraime stebėjimo klinikiniam tyrime, atliktame Jungtinėse Amerikos Valstijose, Europoje ir Australijoje, antikūnų buvimas buvo vertinamas trejus metus po pirminės vakcinacijos IXIARO. Ilgalaikiai imunogeniškumo duomenys buvo įvertinti 23 vaikams (vidutinis amžius 14,3 metų, svyravo nuo 3 iki 18 metų). SPR ir TGV pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė. JEV neutralizuojančių antikūnų serologinės apsaugos dažnis ir vidutinis geometrinis titras pagal vakcinos dozę ir amžiaus grupę. Ketinama gydyti populiacija.

	Serologinės apsaugos dydis (tiriamųjų, kurių PRNT ₅₀ ≥ 1:10, skaičius) % (n/N)		Vidutinis geometrinis titras (plokštelių susidarymo neutralizavimo testas) TGV [95 % PI]	
	Po pirminės imunizacijos 0,25 ml doze	Po pirminės imunizacijos 0,5 ml doze	Po pirminės imunizacijos 0,25 ml doze	Po pirminės imunizacijos 0,5 ml doze
12 mėnuo	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28; 80]
24 mėnuo	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
36 mėnuo	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. 95% pasikliautinio intervalo negalima nustatyti (vieno tiriamojo duomenys)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenys nebūtinai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Neklinikinio toksiškumo duomenų nepakanka.

Toksinio poveikio reprodukcijai, vaisiui ir atsivestiems jaunikliams tyrimo metu nenustatyta su vakcina susijusio poveikio reprodukcijai, embriono svoriui, palikuonių išgyvenimui ir vystymuisi. Tačiau grupėje, kuriai skirtos 2 dozės, nustatyta nepasibaigusios kai kurių skeleto dalių osifikacijos atvejų. 3 dozių grupėje tokių atvejų nenustatyta. Kol kas sunku paaiškinti, ar šis reiškinys susijęs su gydymu, ar ne.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Fosfatinis buferis, kurį sudaro:

Natrio chloridas
Kalio-divandenilio fosfatas
Dinatrio fosfatas
Injekcinis vanduo

Adjuvantas nurodytas 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml suspensijos užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su plunžeriniu kamščiu (chlorobutilelastomero). Pakuotėje yra 1 švirkštas su atskira adata arba be jos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą, jo negalima naudoti daugiau kaip vienam asmeniui. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti. Jei kartu nėra adatos, naudokite sterilią adatą.

Nenaudokite, jei pažeista lizdinės plokštelės folija ar pakuotė.

Laikant gali susidaryti smulkios baltos nuosėdos, virš jų gali nusistovėti skaidrus bespalvis tirpalas. Prieš vartojimą švirkštą gerai supurtykite, kad susidarytų balta, neskaidri, homogeniška suspensija. Jeigu suplakus lieka smulkių dalelių, pakinta spalva ar švirkštas pažeistas, vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Informacija apie IXIARO 0,5 ml dozės vartojimą 3 metų ir vyresnio amžiaus asmenims

Norėdami suleisti visą 0,5 ml dozę, vadovaukitės toliau pateiktais nurodymais:

1. Supurtykite švirkštą, kad gautumėte homogenišką suspensiją.
2. Lengvai pasukę nuimkite švirkšto antgalio gaubtelį. Nemėginkite nulaužti ar nutraukti antgalio, nes galite pažeisti švirkštą.
3. Pritvirtinkite adatą prie užpildyto švirkšto.

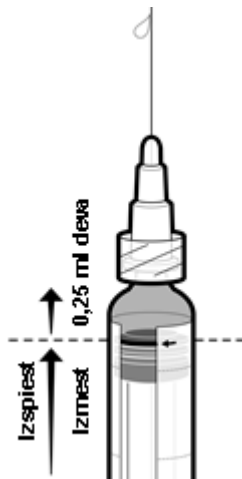
Informacija apie IXIARO 0,25 ml dozės vartojimą vaikams iki 3 metų amžiaus

Norėdami suleisti visą 0,25 ml dozę vaikams nuo 2 mėnesių ir 3 metų amžiaus, vadovaukitės toliau pateiktais nurodymais:

1. Supurtykite švirkštą, kad gautumėte homogenišką suspensiją.
2. Lengvai pasukę nuimkite švirkšto antgalio gaubtelį. Nemėginkite nulaužti ar nutraukti antgalio, nes galite pažeisti švirkštą.
3. Pritvirtinkite adatą prie užpildyto švirkšto.
4. Laikykite švirkštą nukreiptą aukštyn vertikaliai.
5. Kad išstumtumėte skysčio perteklių, pastumkite plunžerinį kamštį iki švirkšto cilindre pažymėtos raudonos linijos, kurią nurodo raudona rodyklė, krašto(žr. 1 paveikslą).*
6. Prieš suleidami likusį skysčio tūrį, pritvirtinkite naują sterilią adatą.

* Jeigu plunžerinį kamštį nustumsite už raudonos linijos, 0,25 ml dozė nebus garantuota. Tokiu atveju reikia naudoti naują švirkštą.

1 paveikslas. 0,25 ml dozės paruošimas



7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. kovo 31 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. vasario 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

Oficialus serijų išleidimas

Pagal direktyvos 2001/83/EB su pakeitimais 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė kartoninė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IXIARO injekcinė suspensija
Vakcina nuo japoniškojo encefalito (inaktyvuota, adsorbuota)
Skirta suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) IXIARO yra:
6 AU (antigeno vienetų, kuris atitinka ≤ 460 ng ED₅₀ stiprumą) inaktyvuoto japoniškojo encefalito viruso padermės SA₁₄-14-2 (išauginto *Vero* ląstelių kultūroje), adsorbuoto hidratuotu aliuminio hidroksidu (maždaug 0,25 mg Al³⁺).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Fosfatinis buferis, kurį sudaro natrio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija.
0,5 ml viena dozė užpildytame švirkšte.
0,5 ml viena dozė užpildytame švirkšte su 1 adata.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis.
Suplakti iki vienalytės suspensijos.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima leisti į kraujagysles.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. SERIJOS NUMERIS IR PREPARATO KODAI

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

<Non pertinente.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}>

<Non pertinente.>

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Švirkšto įdėklas

Balta folija be jokios ant jos nurodytos informacijos.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildyto švirkšto etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

IXIARO injekcinė suspensija
Vakcina nuo japoniškojo encefalito
Leisti į raumenis

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė, 0,5 ml

6. KITA

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IXIARO injekcinė suspensija

Vakcina nuo japoniškojo encefalito (inaktyvuota, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį prieš tai, kai jūs ar jūsų vaikai būsite skiepijami šia vakcina, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes Jums ar Jūsų vaikui vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jums ar jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IXIARO ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant IXIARO?
3. Kaip vartoti IXIARO?
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IXIARO?
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IXIARO ir kam jis vartojamas?

IXIARO – vakcina nuo japoniškojo encefalito viruso.

Vakcina skatina organizmą pasirūpinti apsauga (gaminti antikūnus) nuo šios ligos.

IXIARO neleidžia užsikrėsti japoniškojo encefalito virusu (JEV). Šis virusas daugiausia randamas Azijoje, žmonėms jį perduoda uodai, prieš tai įkandę užsikrėtusiam gyvūnui (pvz., kiaulei). Daugeliui užkrėstų žmonių pasireiškia nestiprūs simptomai arba nepasireiškia jokių simptomų. Žmonėms, kurie susergera sunkiai, japoniškasis encefalitas dažnai prasideda kaip į gripą panašus susirgimas: jiems pasireiškia karščiavimas, drebulys, nuovargis, galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Ankstyvajame ligos etape gali pasireikšti sumišimas ir jaudulys.

IXIARO skiriama tik suaugusiesiems, paaugliams, vaikams, 2 mėnesių ir vyresniems kūdikiams, keliaujantiems į JE endemines šalis, ar kuriems dirbant kyla rizika užsikrėsti šiuo virusu.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant IXIARO?

IXIARO vartoti negalima:

- jei Jums ar Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) šio vaisto veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė alerginė reakcija po ankstesnės IXIARO dozės. Alerginė reakcija gali pasireikšti niežtinčiu odos bėrimu, dusuliu, veido ar liežuvio tinimu.
- jei Jūs ar Jūsų vaikas sergate ir labai karščiuojate. Tokiu atveju gydytojas skiepimą atidės.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

IXIARO negalima leisti į kraujagysles.

Pirminė imunizacija turėtų būti atlikta bent savaitę iki galimos rizikos užsikrėsti JEV.

Pasakykite savo gydytojui:

- jei Jums ar Jūsų vaikui po ankstesnio vakcinacijos suleidimo pasireiškė kokių nors sveikatos problemų;
- jei Jūs ar Jūsų vaikas yra alergiškas kam nors kitam;

- jei turite kraujavimo sutrikimų (liga, dėl kurios Jūs ar Jūsų vaikas kraujuojate daugiau nei įprasta) ar kraujyje sumažėjęs trombocitų kiekis (trombocitopenija), dėl kurio padidėja kraujavimo ar kraujosruvų pavojus;
- jei Jūsų vaikas jaunesnis nei 2 mėnesių, nes IXIARO poveikis jaunesniems nei 2 mėnesių amžiaus kūdikiams netirtas;
- jei Jūs ar Jūsų vaikas turite imuninės sistemos sutrikimų (imunodeficitą) arba Jūs ar Jūsų vaikas vartojate vaistų, kurie gali paveikti imuninę sistemą (pvz., kortizoną ar vaistus nuo vėžio).

Gydytojas aptars su Jumis galimą IXIARO vartojimo riziką ir naudą.

Atkreipkite dėmesį į tai, kad:

- IXIARO negali sukelti ligos, nuo kurios jis apsaugo.
- IXIARO neapsaugos nuo kitų virusų nei japoniškojo encefalito sukeltų infekcijų.
- Kaip ir kitos vakcinos, vakcinavimas IXIARO neužtikrina apsaugos visais atvejais.
- Net ir pasiskiepijus IXIARO, Jums ar Jūsų vaikui reikia saugotis uodų įkandimų (tinkamai rengtis, naudoti repelentus ir tinklelius nuo uodų).

Kiti vaistai ir IXIARO

Vaistų veiksmingumui ir saugumui įvertinti atlikti žmonių tyrimai (klinikinis tyrimas) parodė, kad IXIARO vakcina galima skiepyti kartu su vakcinomis nuo hepatito A bei pasiutligės.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, neseniai pasiskiepijote kita vakcina arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Duomenų apie IXIARO vartojimą nėštumo ar žindymo laikotarpiu nepakanka.

Laikantis atsargumo, nėštumo ar žindymo laikotarpiu IXIARO reikėtų nevartoti.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vakcinaciją pasitarkite su gydytoju.

IXIARO sudėtyje yra kalio ir natrio

Vienoje šio vaisto 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje šio vaisto 0,5 ml dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Šiame vaiste gali būti natrio metabisulfito pėdsakų, tačiau jo kiekis yra mažesnis už aptikimo ribą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

IXIARO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip vartoti IXIARO?

Rekomenduojama dozė suaugusiems, paaugliams ir 3 metų bei vyresnio amžiaus vaikams yra iš viso 2 injekcijos, iš kurių kiekviena po 0,5 ml:

- pirmoji injekcija – 0 dieną;
- antroji injekcija – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios injekcijos (28-tą dieną).

18 – 65 metų amžiaus suaugusiuosius taip pat galima skiepyti taip:

- pirmoji injekcija 0 dieną;
- antroji injekcija praėjus 7 dienoms po pirmosios injekcijos (7-oji dieną).

2 mėnesių ir vyresniems kūdikiams bei vaikams iki 3 metų amžiaus

Rekomenduojama dozė 2 mėnesių ir vyresniems kūdikiams bei vaikams iki 3 metų amžiaus yra iš viso 2 injekcijos, iš kurių kiekviena po 0,25 ml:

- pirmoji injekcija – 0 dieną;
- antroji injekcija – praėjus 28 dienoms nuo pirmosios injekcijos (28-ąją dieną).

Nurodymus, kaip paruošti 0,25 ml dozę, žiūrėkite šio lapelio pabaigoje.

Jums ar Jūsų vaikui būtina atlikti visą skiepavimo kursą, kurį sudaro 2 dozių injekcijos. Antroji dozė Jums ar Jūsų vaikui turi būti suleista likus bent savaitei iki galimos rizikos Jums ar Jūsų vaikui užsikrėsti japoniškojo encefalito virusu. Priešingu atveju Jūs ar Jūsų vaikas nebūsite visiškai apsaugoti nuo ligos.

Suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir 1 metų amžiaus bei vyresniems kūdikiams revakcinacijos dozę galima suleisti per antruosius metus (pvz., 12–24 mėnesiai) po pirmosios rekomenduojamos pirminės skiepų dozės. Suaugusiesiems antrąją revakcinacijos dozę reikia skirti praėjus 10 metų po pirmosios revakcinacijos. Senyviems asmenims (> 65 metų) pirmąją revakcinacijos dozę galima suleisti anksčiau. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia revakcinacijos dozės, ir kada reikia revakcinuoti.

Vartojimas

Gydytojas arba slaugytoja Jums ar Jūsų vaikui IXIARO leidžia į viršutinius rankos raumenis (deltinį raumenį). IXIARO negalima leisti į kraujagysles. Jei Jūs ar Jūsų vaikas turi kraujavimo sutrikimų, Jūsų gydytojas gali nuspręsti vakciną leisti po oda.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką

Pamiršus pavartoti IXIARO

Jei Jūs ar Jūsų vaikas praleido paskirtą injekciją, pasitarkite su gydytoju, kad jis paskirtų kitą antrosios injekcijos laiką. Be antrosios injekcijos Jūs ar Jūsų vaikas nebūsite visiškai apsaugotas nuo ligos. Duomenys rodo, kad antrąją injekciją galima leisti po pirmosios injekcijos praėjus ne daugiau nei 11 mėnesių.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dauguma toliau nurodytų šalutinių reiškinių, pasireiškė klinikinių tyrimų metu. Jie paprastai pasireiškia per pirmas tris dienas po skiepavimo, paprastai yra vidutinio stiprumo ir išnyksta per kelias dienas.

Labai dažnas (pasireiškia daugiau nei 1 vartotojui iš 10):

galvos skausmas, raumenų skausmas, skausmas injekcijos vietoje, jautrumas injekcijos vietoje, nuovargis.

Dažnas (pasireiškia mažiau nei 1 vartotojui iš 10):

pykinimas, į gripą panaši liga, karščiavimas, kitos reakcijos injekcijos vietoje (pvz., paraudimas, sukietėjimas, patinimas, niežulys).

Nedažnas (pasireiškia mažiau nei 1 vartotojui iš 100):

vėmimas, odos bėrimas, limfmazgių pokyčiai, migrena (tvinkčiojantis galvos skausmas, dažnai pasireiškiantis su pykinimu ir vėmimu bei jautrumu šviesai), svaigulys, galvos sukimosi jausmas, viduriavimas, pilvo skausmas, padidėjęs prakaitavimas, niežulys, šaltkrėtis, bendrasis blogos savijautos jausmas, raumenų ir kaulų sąstingis, sąnarių skausmas, silpnumas, nenormalūs kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai (kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas).

Retas (pasireiškia mažiau nei 1 vartotojui iš 1000):

palpitacijos, greitas širdies plakimas, kvėpavimo sutrikimai, neįprastas odos pojūtis, (pavyzdžiui, dilgčiojimas), dilgėlinė, odos paraudimas, kojos arba rankos skausmas, kraujo plokštelių trūkumas, nervo uždegimas, galūnių tinimas ir kulkšnių tinimas, skonio pojūčio sutrikimas, akių vokų patinimas, nuoalpis.

Kitas šalutinis poveikis, kuris pasireiškė vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus

Toliau pateikiamas šalutinis poveikis vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų amžiaus pasireiškė dažniau nei vaikams nuo 3 metų iki 12 metų amžiaus, paaugliams ir suaugusiesiems:

labai dažnas: karščiavimas (28,9 %), viduriavimas (11,8 %), į gripą panaši liga (11,2 %), dirglumas (11,0 %);

dažnas: apetito stoka, vėmimas, odos bėrimas;

nedažnas: kosulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IXIARO?

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).
- Negalima užšaldyti. Jei vakcina užšąla, jos vartoti nebegalima.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IXIARO sudėtis

1 dozėje (0,5 ml) IXIARO yra:

japoniškojo encefalito viruso padermės SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktyvuoto)^{1,2} – 6 AU³,
atitinkantys ≤ 460 ng ED₅₀ stiprumą

¹ išaugintas Vero ląstelių kultūroje

² adsorbuotas hidratuotu aliuminio hidroksidu (maždaug 0,25 miligramo Al³⁺)

³ antigeno vienetų

Aliuminio hidroksidas šioje vakcinoje naudojamas kaip adjuvantas.

Kitos pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, dinatrio fosfatas ir injekcinis vanduo.

IXIARO išvaizda ir kiekis pakuotėje

IXIARO yra injekcinė suspensija (0,5 ml stikliniame švirškšte su atskira adata arba be jos, pakuotėje – 1 vienetas).

IXIARO yra balta, panaši į pieną sterili suspensija, kuri suplakus tampa vienalytė.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austrija

El. paštas: infoixiaro@valneva.com

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją šiuo el. pašto adresu:
infoxiaro@valneva.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>. Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą, jo negalima naudoti daugiau kaip vienam asmeniui. Užpildytas švirkštas yra paruoštas naudoti. Jei kartu nėra adatos, naudokite sterilią adatą.

Nenaudokite, jei pažeista lizdinės plokštelės folija ar pakuotė.

Laikant gali susidaryti smulkios baltos nuosėdos, virš jų gali nusistovėti skaidrus bespalvis tirpalas. Prieš vartojimą švirkštą gerai supurtykite, kad susidarytų balta, neskaidri, homogeniška suspensija. Jeigu suplakus lieka smulkių dalelių, pakinta spalva ar švirkštas pažeistas, naudoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Informacija apie IXIARO 0,5 ml dozės vartojimą 3 metų ir vyresnio amžiaus asmenims

Norėdami suleisti visą 0,5 ml dozę, vadovaukitės toliau pateiktais nurodymais:

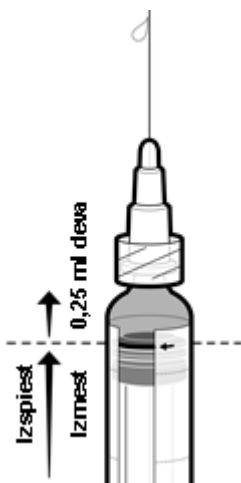
1. Supurtykite švirkštą, kad gautumėte homogenišką suspensiją.
2. Lengvai pasukę nuimkite švirkšto antgalio gaubtelį. Nemėginkite nulaužti ar nutraukti antgalio, nes galite pažeisti švirkštą.
3. Pritvirtinkite adatą prie užpildyto švirkšto.

Informacija apie IXIARO 0,25 ml dozės vartojimą vaikams iki 3 metų amžiaus

Norėdami suleisti visą 0,25 ml dozę vaikams nuo 2 mėnesių iki 3 metų, vadovaukitės toliau pateiktais nurodymais:

1. Supurtykite švirkštą, kad gautumėte homogenišką suspensiją.
2. Lengvai pasukę nuimkite švirkšto antgalio gaubtelį. Nemėginkite nulaužti ar nutraukti antgalio, nes galite pažeisti švirkštą.
3. Pritvirtinkite adatą prie užpildyto švirkšto.
4. Laikykite švirkštą nukreiptą aukštyn vertikaliai.
5. Kad išstumtumėte skysčio perteklių, pastumkite plunžerinį kamštį iki švirkšto cilindre pažymėtos raudonos linijos, kurią nurodo raudona rodyklė, krašto (žr. 1 paveikslą).*
6. Prieš suleisdami likusį skysčio tūrį, pritvirtinkite naują sterilią adatą.

* Jeigu plunžerinį kamštį nustumsite už raudonos linijos, 0,25 ml dozė nebus garantuota. Tokiu atveju reikia naudoti naują švirkštą.



**1 paveikls. 0,25 ml
dozēs paruošimas**