

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IXIARO suspensija injekcijām
Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed)
Japānas encefalīta vakcīna (inaktivēta, adsorbēta)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) IXIARO satur:
Japānas encefalīta vīrusa celms SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktivēts)^{1,2} 6 AV³
atbilst stiprumam ≤ 460 ng ED₅₀

¹ tiek ražots Vero šūnās

² adsorbēts alumīnija hidroksīdā, hidratētā (apmēram 0,25 miligramu Al³⁺)

³ antigēna vienības

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Zāles satur kāliju mazāk par 1mmol (39 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”, un mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Šīs zāles var saturēt nelielu daudzumu atlieku nātrija metabisulfīta, kas ir zem noteikšanas līmeņa.

Fosfātu fizioloģiskajam buferšķīdumam 0,0067 M (PO₄) ir šāds sāļu sastāvs:

NaCl - 9 mg/ml

KH₂PO₄ - 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ - 0,795 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija injekcijām.
Dzidrs šķīdums ar baltām nogulsnēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IXIARO ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem vecumā no 2 mēnešiem aktīvai imunizācijai pret Japānas encefalītu.

IXIARO lietošana jāapsver indivīdiem, kam ir paaugstināts saslimšanas risks ceļošanas vai nodarbošanās dēļ.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie (vecumā no 18 līdz ≤ 65 gadiem)

Primārais vakcinācijas kurss sastāv no divām atsevišķām 0,5 ml devām, ko ievada pēc šāda parastā grafika:
pirmā deva – 0. dienā;

otrā deva – 28 dienas pēc pirmās devas.

Ātrais grafiks

personām vecumā no 18 līdz ≤65 gadiem var veikt vakcināciju pēc ātrā grafika šādā veidā:
pirmā deva – 0. dienā;
otrā deva – 7 dienas pēc pirmās devas.

Izmantojot abus grafikus, primārā imunizācija jāveic vismaz vienu nedēļu pirms iespējamā kontakta ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Personām, kas saņēmušas pirmo IXIARO devu, ieteicams pabeigt primāro divu devu vakcinācijas kursu ar IXIARO.

Ja primārais divu devu imunizācijas kurss netiek pabeigts, pilnvērtīga aizsardzība pret infekciju var neizveidoties. Iegūtie dati liecina, ka, ievadot otro devu 11 mēnešu laikā pēc pirmās, tiek panākti augsti serokonversijas rādītāji (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Revakcinācijas deva

Revakcinācijas deva (trešā deva) jāievada otrā gada laikā (no 12. līdz 24. mēnesim) pēc primārās imunizācijas pirms varbūtēja atkārtota kontakta ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV).

Personām, kas pakļautas pastāvīgam Japānas encefalīta vīrusinfekcijas riskam (piem., laboratorijas personālam un cilvēkiem, kas uzturas endēmiskos reģionos), revakcinācijas deva jāievada 12. mēnesī pēc primārās imunizācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dati par ilgtermiņa seroloģisko aizsardzību pēc pirmās revakcinācijas devas, kas ievadīta 12–24 mēnešus pēc primārās imunizācijas, liecina, ka otrā revakcinācija jāveic 10 gadus pēc pirmās revakcinācijas devas, bet pirms iespējamā kontakta ar JE vīrusu.

Gados vecāki pacienti (> 65 gadu vecumā)

Primārais vakcinācijas kurss sastāv no divām atsevišķām 0,5 ml devām, ko ievada pēc šāda parastā grafika:
pirmā deva – 0. dienā;
otrā deva – 28 dienas pēc pirmās devas.

Primārā imunizācija jāveic vismaz vienu nedēļu pirms iespējamā kontakta ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Personām, kas saņēmušas pirmo IXIARO devu, ieteicams pabeigt primāro divu devu vakcinācijas kursu ar IXIARO.

Ja primārais divu devu imunizācijas kurss netiek pabeigts, pilnvērtīga aizsardzība pret infekciju var neizveidoties. Iegūtie dati liecina, ka, ievadot otro devu 11 mēnešu laikā pēc pirmās, tiek panākti augsti serokonversijas rādītāji (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Revakcinācijas deva

Līdzīgi kā daudzām vakcīnām, gados vecākiem pacientiem imūnā atbilde uz IXIARO ir mazāka nekā gados jaunākiem pieaugušajiem. Gados vecākiem pacientiem nav zināms aizsardzības ilgums, tādēļ pirms turpmāka kontakta ar JE vīrusu jāapsver revakcinācijas devas (trešā deva) ievadīšana. Dati par nepieciešamību veikt tālāku revakcināciju nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 18 gadiem

Primārās vakcinācijas sēriju veido divas atsevišķas 0,5 ml devas saskaņā ar šādu grafiku:

pirmā deva: 0. dienā;

otrā deva: 28 dienas pēc pirmās devas.

Bērni vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem

Primārās vakcinācijas sēriju veido divas atsevišķas 0,25 ml devas saskaņā ar šādu grafiku:

pirmā deva: 0. dienā;

otrā deva: 28 dienas pēc pirmās devas.

Norādījumus par 0,25 ml devas sagatavošanu bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ieteicams, lai pacienti, kas saņēmuši IXIARO pirmo devu, pabeidz primāro divu devu vakcinācijas kursu ar IXIARO.

Revakcinācijas deva (*bērni un pusaudži*)

Revakcinācijas deva (trešā deva) jāievada otrā gada laikā (no 12. līdz 24. mēnesim) pēc primārās imunizācijas pirms varbūtēja atkārtota kontakta ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV).

Bērniem un pusaudžiem, kas pakļauti pastāvīgam Japānas encefalīta vīrusinfekcijas riskam (piemēram, cilvēkiem, kas uzturas endēmiskos reģionos), revakcinācijas deva jāievada 12. mēnesī pēc primārās imunizācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 18 gadiem jāievada viena 0,5 ml revakcinācijas deva.

Bērniem vecumā no 14 mēnešiem līdz 3 gadiem jāievada viena 0,25 ml revakcinācijas deva.

Norādījumus par 0,25 ml devas sagatavošanu bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem skatīt 6.6. apakšpunktā.

Nav datu par ilgtermiņa seroloģisko aizsardzību bērniem laika periodā, kas ilgāks par diviem gadiem pēc pirmās revakcinācijas, kura ievadīta 1 gadu pēc primārās imunizācijas.

Bērni vecumā līdz 2 mēnešiem

IXIARO drošums un efektivitāte lietojot bērniem vecumā līdz 2 mēnešiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā deltveida muskulī. Zīdaiņiem par injekcijas vietu var izmantot augšstilba priekšējo sānu pusi. IXIARO nekad nedrīkst injicēt intravaskulāri.

Ja IXIARO ievada vienlaikus ar injicējamām vakcīnām, tās jāievada katra savā pusē, izmantojot atsevišķas šļirces.

Izņēmuma kārtā IXIARO var ievadīt arī zemādā pacientiem ar trombocitopēniju vai asinsreces traucējumiem, jo pēc intramuskulāras injekcijas var sākties asiņošana. Ievadīšanai zemādā var sekot suboptimāla atbildes reakcija uz vakcīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr jāatceras, ka nav klīniskās efektivitātes datu, kas atbalstītu ievadīšanu zemādā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai atlieku vielām protamīna sulfātu, formaldehīdu, liellopu seruma albumīnu, saimnieka šūnu DNS, nātrija metabisulfītu (skatīt 2. punktu), saimnieka šūnu proteīnu.

Pacientiem, kam ir paaugstinātas jutības reakcijas pēc pirmās vakcīnas devas, nedrīkst ievadīt otro devu.

Personām, kam ir akūts smags febrils stāvoklis, vakcīnas ievadīšana jāatliek.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jānorāda ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Tāpat kā visām injicējamām vakcīnām, vienmēr jābūt pieejamai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai, lai ārstētu retus anafilaktiskas reakcijas gadījumus, kas var sekot pēc vakcīnas ievadīšanas.

IXIARO nekad nedrīkst ievadīt intravaskulāri.

Tāpat kā ar citām vakcīnām, vakcinācija ar IXIARO ne vienmēr var radīt pilnu aizsardzību.

IXIARO neaizsargā pret encefalītu, ko izraisa citi mikroorganismi.

Tāpat kā citas intramuskulāras injekcijas, šo vakcīnu nedrīkst ievadīt intramuskulāri personām ar trombocitopēniju, hemofiliju vai citiem asinsreces traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc 10 dienām pēc pirmās i.m. vakcinācijas novērotais serokonversijas rādītājs pieaugušajiem ir 29,4%, un 97,3% nedēļu pēc otrās i.m. vakcinācijas, izmantojot parasto grafiku. Imunizāciju veicot ar ātro grafiku, 7 dienas pēc otrās i.m. vakcinācijas novērotais serokonversijas rādītājs ir 99%. Tādēļ primārā imunizācija jābeidz vismaz vienu nedēļu pirms iespējamās saskares ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV). Neievadot otru vakcīnas devu, aizsardzību pret Japānas encefalītu nav iespējams nodrošināt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

IXIARO vienlaikus ievadīšana ar citām vakcīnām

Klīniskajos pētījumos tika izvērtēta IXIARO ievadīšana kopā ar inaktivētu A hepatīta vakcīnu un inaktivētu trakumsērgas vakcīnu, izmantojot divus dažādus grafikus. Netika novērota imūnās atbildes mijiedarbība starp Japānas encefalīta vīrusa (JEV) un hepatīta A vīrusa (HAV) vai trakumsērgas vīrusa vakcīnām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ievadot vienlaikus, IXIARO un citu pētāmo vakcīnu drošuma profili netika negatīvi ietekmēti.

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju vai pacientiem ar imūndeficītu var nebūt pietiekama imūnā atbilde.

Pediātriskā populācija

Bērniem un pusaudžiem nav veikti mijiedarbības pētījumi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ir pieejami ierobežoti dati par IXIARO lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav atrasta skaidra klīniska nozīme (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Drošības apsvērumu dēļ ir jāizvairās no IXIARO lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai IXIARO nonāk mātes pienā.

Nav sagaidāma ietekme uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tā kā sistēmiskā IXIARO iedarbība sievietēm, kas baro ar krūti, ir niecīga. Tomēr, tā kā datu nav un lai ievērotu piesardzību, IXIARO nevajadzētu lietot zīdīšanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumā ar žurkām nekonstatēja ar vakcīnu saistītu ietekmi uz mātīšu vairošanos, augļu svaru, pēcnācēju izdzīvošanu un attīstību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IXIARO neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vakcīnas drošums tika izvērtēts dažādos kontrolētos un nekontrolētos klīniskos pētījumos, kuru gaitā IXIARO saņēma 5021 vesels pieaugušais (no neendēmiskām valstīm) un 1559 bērni un pusaudži (galvenokārt no endēmiskām valstīm).

Apmēram 40% ārstēto pacientu bija sistēmiskas blakusparādības un apmēram 54% bija reakcijas injekcijas vietā. Tās parasti rodas pirmo trīs dienu laikā pēc vakcinācijas. Visbiežāk tās ir vieglas pakāpes un pazūd dažu dienu laikā. Netika novērota blakusparādību biežuma palielināšanās pieaugušajiem starp pirmo un otro devu un pēc revakcinācijas devas saņemšanas.

Visbiežākās blakusparādības pieaugušajiem bija galvassāpes (20% pacientu), mialģija (13%), sāpes injekcijas vietā (33%), jutīgums injekcijas vietā (33%) un nogurums (12,9%).

Visbiežāk ziņoto nevēlamo blakusparādību skaitā bērniem un pusaudžiem bija drudzis, caureja, gripai līdzīgi simptomi, uzbudināmība, sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā un apsārtums injekcijas vietā (skatīt 1. tabulu).

Blakusparādības ir uzskaitītas atkarībā no to biežuma šādā veidā:

ļoti bieži: $\geq 1/10$

bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

retāk: $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$

reti: $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$

Pieaugušo un gados vecāku pieaugušo (>65 gadi) populācija

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: limfadenopātija

Reti: trombocitopēnija

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Retāk: migrēna, galvas reiboņi

Reti: parestēzijas, neiīti, disgeizija, sinkope*

Acu bojājumi

Reti: plakstiņu tūska

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: vertigo

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: sirdsklauves, tahikardija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības

Reti: dispnoja

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša

Retāk: vemšana, caureja, sāpes vēderā

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi, nieze, hiperhidroze

Reti: nātrene, eritēma

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: mialģija

Retāk: skeleta-muskuļu stīvums, artralģija

Reti: sāpes ekstremitātēs

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā, nogurums

Bieži: gripai līdzīgi simptomi, pireksija, citas reakcijas injekcijas vietā, piemēram, apsārtums, sacietējums, tūska un nieze

Retāk: drebuļi, diskomforta sajūta, astēnija

Reti: perifēriska tūska

Izmeklējumi

Retāk: aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

*Ziņots arī no pēcreģistrācijas pieredzes

Pediatriskā populācija (vecumā no 2 mēnešiem līdz <18 gadiem)

1. tabula. Blakusparādību biežums bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem, kas saņēma 0,25 ml devu, un bērniem un pusaudžiem vecumā no 3 līdz 18 gadiem, kas saņēma 0,5 ml devu.

| Orgānu sistēmu klasifikācija Ieteicamais termins | Blakusparādību reakcijas (%) pēc devas/vecuma | |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | 0,25 ml N=783 2 mēneši līdz <3 gadi | 0,5 ml N=628 3 gadi līdz <18 gadi |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | | |
| Limfadenopātija | 0,1 | 0,0 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | | |
| Samazināta apetīte | 8,2 | 1,9 |
| Nervu sistēmas traucējumi | | |
| Galvassāpes | 2,9 | 6,1 |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības | | |
| Klepus | 0,5 | 0,3 |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi | | |
| Caureja | 11,9 | 1,4 |
| Vemšana | 7,3 | 1,9 |
| Slikta dūša | 3,9 | 1,9 |
| Sāpes vēderā | 0,1 | 0,0 |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | | |
| Izsitumi | 6,3 | 1,4 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | | |
| Mialģija | 3,0 | 7,1 |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | | |
| Pireksija | 28,5 | 10,4 |
| Gripai līdzīgs stāvoklis | 10,9 | 2,9 |
| Uzbudināmība | 10,9 | 1,9 |
| Nogurums | 3,5 | 3,5 |
| Injekcijas vietas apsārtums | 10,0 | 4,1 |
| Sāpes injekcijas vietā | 6,1 | 14,1 |
| Jutīgums injekcijas vietā | 4,2 | 14,7 |
| Tūska injekcijas vietā | 3,6 | 2,2 |
| Sacietējums injekcijas vietā | 1,2 | 1,9 |
| Nieze injekcijas vietā | 0,6 | 1,6 |
| Izmeklējumi | | |
| Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās | 0,5 | 0,2 |

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par simptomiem, kas saistīti ar pārdozēšanu.

Pediatriskā populācija

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem pediatrikajai populācijai. Netīša 0,5 ml IXIARO devas ievadīšana bērniem vecumā no 1 līdz 3 gadiem nerada draudus drošībai (5.1 apakšpunkts).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vakcīnas, vīrusu vakcīnas, encefalīta vakcīnas. ATĶ kods: J07BA02

Darbības mehānisms

Japānas encefalīta (JE) vakcīnas darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Pētījumi ar dzīvniekiem ir pierādījuši, ka vakcīna stimulē imūno sistēmu, lai tā izstrādātu antivielas pret Japānas encefalīta vīrusu. Šīs antivielas visbiežāk ir aizsardzības mehānisms. Ar pelēm, ko ārstēja ar cilvēka IXIARO antiserumu, veica problēmpētījumus. Šie pētījumi pierādīja, ka gandrīz visas peles, kam tika veikts vīrusa kultūras neitralizācijas tests ar titru vismaz 1:10, bija aizsargātas no letālas Japānas vīrusa encefalīta slimības.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nav veikti prospektīvi efektivitātes pētījumi. Imūnā atbilde uz IXIARO tika pētīta apmēram 3119 veseliem pieaugušiem pacientiem, kas bija iesaistīti septiņos randomizētos, kontrolētos klīniskos pētījumos un piecos nekontrolētos 3. fāzes pētījumos, un apmēram 550 veseliem bērniem, kas bija iesaistīti divos randomizētos, kontrolētos un divos nekontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos.

Imunogenitātes pamatpētījums (pieaugušie)

Vakcīnas radītā imūnā atbilde tika izvērtēta randomizētā, aktīvi kontrolētā, novērotāja aklā daudzcentru 3. fāzes klīniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 867 veseli vīrieši un sievietes, kam tika ievadīta IXIARO vai ASV apstiprināta JEV vakcīna JE-VAX (0., 7. un 28. dienā, ievadot subkutāni). Primārais papildinošais parametrs bija serokonversijas rādītājs (anti-JEV antivielu titrs $\geq 1:10$) un vidējie ģeometriskie titri (GMT), ko visā pētījuma populācijā izvērtēja 56. dienā ar vīrusa kultūras neitralizācijas testu (PRNT).

56. dienā pacientu daļa, kam bija notikusi serokonversija, bija līdzīga abās ārstēšanas grupās (attiecīgi 96,4% IXIARO pret 93,8% JE-VAX). 56. dienā GMT IXIARO gadījumā palielinājās līdz 243,6, bet JE-VAX līdz 102,0. Imūnā atbilde, ko inducē IXIARO, nebija vājāka par JE-VAX inducēto (2. tabula).

2. tabula. Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri IXIARO un JE-VAX pētījuma populācijā. JEV neitralizējošo antivielu titri noteikti, izmantojot JEV celmu SA₁₄-14-2.

| Serokonversijas rādītāji | | |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Laiks | IXIARO N=365 % (n) | JE-VAX N=370 % (n) |
| 0. apmeklējums (skrīnings) | 0 | 0 |
| 3. apmeklējums (28. diena) | 54 (197) | 86,8 (321) |
| 4. apmeklējums (56. diena) | 96,4 (352) | 93,8 (347) |
| Vidējais ģeometriskais titrs (ar vīrusa kultūras neitralizācijas testu) | | |
| Laiks | IXIARO N=365 GMT (n) | JE-VAX N=370 GMT (n) |
| 0. apmeklējums (skrīnings) | 5,0 (365) | 5,0 (370) |
| 3. apmeklējums (28. diena) | 17,4 (363) | 76,9 (367) |
| 4. apmeklējums (56. diena) | 243,6 (361) | 102,0 (364) |

Vecuma ietekmi uz IXIARO un JE-VAX imūno atbildi izvērtēja kā sekundāro parametru šajā aktīvi kontrolētajā pētījumā, salīdzinot pacientus, kas ir 50 gadus veci un vecāki (N=262, vidējais vecums 59,8), ar tiem, kas jaunāki par 50 gadiem (N=605, vidējais vecums 33,9).

Nebija ievērojamas atšķirības IXIARO un JE-VAX serokonversijas rādītājos pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem ar tiem, kam bija ≥ 50 gadu 28. vai 56. dienā pēc vakcinācijas. Vidējie ģeometriskie titri bija ievērojami augstāki 28. dienā pacientiem, kas bija jaunāki par 50 gadiem, nekā tiem, kam bija ≥ 50 gadu (80,9 pret 45,9, $p=0,236$), bet šajā ārstēšanas grupā nebija ievērojamu atšķirību 56. dienā. Netika novēroti ievērojami no vecuma atkarīgi efekti uz vidējiem ģeometriskajiem titriem grupā, kas saņēma IXIARO. Nebija ievērojamas atšķirības IXIARO un JE-VAX serokonversijas rādītājos pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem, ar tiem, kam bija ≥ 50 gadu 28. vai 56. dienā katrā grupā.

Antivielu noturība (pieaugušie)

Antivielu noturība tika izvērtēta nekontrolētā 3. fāzes apsekošanas klīniskajā pētījumā, iesaistot pacientus, kas bija piedalījušies divos pamatpētījumos un saņēmuši vismaz vienu IXIARO devu. Ilgtermiņa IXIARO imūnā atbilde pēc pirmās vakcinācijas ar IXIARO tika vērtēta 24 mēnešus ilgā laikposmā apakšgrupai ar 181 pacientu no ārstēšanai paredzētās (*intent-to-treat – ITT*) populācijas un 152 pacientiem 36 mēnešus ilgā laikposmā.

Dati par ITT populācijas pacientiem ar $PRNT_{50} \geq 1:10$ un GMT 2., 6., 12., 24. un 36. mēnesī apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Dati par ITT populācijas pacientiem ar $PRNT_{50} \geq 1:10$ un vidējie ģeometriskie titri (GMT) 2., 6., 12., 24. un 36. mēnesī pēc vakcinēšanas ar IXIARO

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

Novērotā GMT samazināšanās atbilst prognozēm un lielā mērā sakrīt ar datiem par citām inaktivētām JE vakcīnām.

Antivielu noturība 24 mēnešus ilgā laikposmā pēc primārās vakcinācijas tika izvērtēta arī citā atklātā 3. fāzes apsekošanas pētījumā. Tajā tika iekļauti 116 pacienti, kas bija saņēmuši ieteicamo primāro IXIARO kursu. Sestajā mēnesī $PRNT_{50} \geq 1:10$ bija 82,8% pacientu (95% TI: 74,9, 88,6, N=116), 12. mēnesī – 58,3% pacientu (95% TI: 49,1, 66,9, N=115). Divdesmit ceturtajā mēnesī 48,3% pacientu (95% TI: 39,4, 57,3, N=116), kas saņēma ieteicamo primāro imunizācijas kursu, $PRNT_{50}$ titri joprojām bija vienādi ar 1:10 vai augstāki. GMT šiem pacientiem minētajā laikā bija 16,2 (95% TI: 13,8, 19,0).

Revakcinācija (pieaugušie)

Atklāta nekontrolēta 3. fāzes pētījuma ietvaros 15. mēnesī pēc primārās imunizācijas tika veikta revakcinācija ar vienreizēju 6 μ g (0,5 ml) IXIARO devu. Visi tajā iesaistītie 198 pacienti bija iekļauti ITT un drošības populācijā.

Dati par pacientiem ar $PRNT_{50} \geq 1:10$ un GMT dinamiku pieejami 4. tabulā.

4. tabula. Dati par ITT populācijas pacientiem ar $PRNT_{50} \geq 1:10$ un vidējie ģeometriskie titri (GMT) pirms vienreizējas 6 μ g (0,5 ml) revakcinācijas devas ievadīšanas un 1., 6. un 12. mēnesī pēc tās (revakcinācija veikta 15 mēnešus pēc ieteicamās primārās imunizācijas ar IXIARO)

| | Pacienti ar PRNT ₅₀ ≥1:10 | | GMT | |
|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------|-----------------|
| | | 95% TI | | 95% TI |
| Pirms revakcinācijas 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. mēnesis (n=197) | 98,5% | [95,6%; 99,5%] | 487,4 | [390,7; 608,1] |
| 12. mēnesis (n=194) | 98,5% | [95,6%; 99,5%] | 361,4 | [294,5; 443,5] |

Antivielu noturība pēc revakcinācijas (pieaugušie)

Iepriekš aprakstītā revakcinācijas pētījuma nekontrolētā atklātā pētījuma paplašinājumā aptuveni 6 gadus pēc revakcinācijas atkārtoti izmeklēja 67 pacientus, lai noteiktu JEV neitralizējošo antivielu titrus. 96% pacientu (64/67) joprojām bija aizsargājoši antivielu titri (PRNT₅₀≥1:10) un GMT — 148 (95%TI: 107; 207). Lai projicētu vidējo aizsardzības ilgumu, izmantoja matemātisku modelēšanu. Pamatojoties uz šo modeli, noteica, ka vidējais aizsardzības ilgums būs 14 gadi un 75% vakcinēto 10 gadus saglabāsies aizsargājoši antivielu līmeņi (PRNT₅₀≥1:10). Tādēļ otrā revakcinācija jāveic 10 gadus pēc pirmās revakcinācijas, kas ievadīta 1 gadu pēc primārās imunizācijas, bet pirms iespējamā kontakta ar JEV vīrusu.

Ātrās imunizācijas grafiks (pieaugušie)

IXIARO imunogenitāti, ievadot to atbilstoši ātrās imunizācijas grafikam, izvērtēja randomizētā, novērotāja aklā 3. fāzes pētījumā. Kopumā 217 pacientiem vecumā no 18 līdz ≤65 gadiem ievadīja IXIARO kopā ar inaktivētu trakumsērgas vakcīnu (Rabipur) atbilstoši ātrās imunizācijas grafikam 0. dienā un 7. dienā, un 56 pacientiem ievadīja tikai IXIARO atbilstoši parastajam imunizācijas grafikam 0. dienā un 28. dienā. Abos grafikos pacientu proporcija, kuriem līdz 7 un līdz 28 dienām pēc pēdējās imunizācijas novēroja serokonversiju, bija līdzīga. Abiem grafikiem serokonversijas rādītāji un antivielu titri arī saglabājās salīdzinoši augsti līdz pat 12 mēnešus pēc pirmās imunizācijas (5. tabula).

Ātro grafiku pārbaudīja, vienlaikus ievadot IXIARO un Rabipur, bet ātro grafiku var lietot IXIARO atsevišķi, jo netika novērota abu vakcīnu savstarpēji izraisīti imūnie traucējumi (skatīt 4.5. apakšpunktā).

5. tabula: Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri (GMT) anti-JEV neitralizējošajām antivielām 0., 14., 21., 35., 56. un 365. dienā pēc imunizācijas ar IXIARO un inaktivētu trakumsērgas vakcīnu, izmantojot ātro grafiku, un atsevišķi lietojot IXIARO, izmantojot parasto grafiku (pētījuma populācijā).

| | Serokonversijas rādītāji (pacientu proporcija ar PRNT ₅₀ ≥1:10) | | GMT (vīrusa kultūras neitralizācijas tests) | |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| | Ātrais grafiks % (n/N) | Parastais grafiks % (n/N) | Ātrais grafiks (N) | Parastais grafiks (N) |
| Vakcinācijas shēma | 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. diena | 99 (206/209) | NP | 715 (209) | NP |
| 21. diena | 100 (207/208) | NP | 1255 (208) | NP |
| 35. diena | 99 (203/206) | 100 (47/47) | 690 (206) | 376 (47) |
| 56. diena | 98 (200/204) | 100 (49/49) | 372 (204) | 337 (49) |
| 365. diena | 94 (188/199) | 88 (42/48) | 117 (199) | 39 (48) |

NP= nav piemērojams

Daļēja primārā imunizācija (pieaugušie)

Revakcinācijas devu imunogenitāte tika izvērtēta arī pētījumā, kurā tika apzināta imunitātes noturība, izmantojot atšķirīgus primārās imunizācijas kursus (2x6 µg: N=116, 1x12 µg: N=116 un 1x6 µg: N=117). Pacientiem, kuri tika klasificēti kā seronegatīvi (PRNT₅₀ titri < 1:10) 6. un/vai 12. mēnesī pēc primārās imunizācijas, 11 vai 23 mēnešus pēc pirmās devas saņemšanas tika ievadīta vienreizēja 6 µg (0,5 ml) revakcinācijas deva. Iegūtie rezultāti liecina, ka primārā imunizācijas kursa otro devu var ievadīt 11 mēnešu laikā pēc pirmās devas. Dati par imūnatbildes reakcijām uz turpmākajām dažādā laikā pēc pilnas vai daļējas primārās imunizācijas saņemtajām devām apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Serokonversijas rādītāji (SCR) un vidējie ģeometriskie titri (GMT) četras nedēļas pēc 6 µg revakcinācijas devas ievadīšanas ITT populācijas pacientiem ar PRNT₅₀ <1:10 (ja PRNT₅₀ mazāks par 1:10, seroloģiskā aizsardzība vairs netiek nodrošināta) 11. un 23. mēnesī pēc ieteicamās (2x6 µg) primārās imunizācijas un daļējas (1x6 µg) primārās imunizācijas ar IXIARO

| | (n/N) | SCR | GMT | [95% TI] |
|-------------------------------------------------------------|----------|------|--------|------------------|
| Revakcinācija pēc ieteicamās primārās imunizācijas (2x6 µg) | | | | |
| Revakcinācija 11. mēnesī | (17/17) | 100% | 673,6 | [378,7; 1198,2] |
| Revakcinācija 23. mēnesī | (27/27) | 100% | 2536,7 | [1467,7; 4384,4] |
| Otrā deva pēc daļējas primārās imunizācijas (1x6 µg) | | | | |
| Otrā deva 11. mēnesī | (99/100) | 99% | 504,3 | [367,3; 692,3] |
| Otrā deva 23. mēnesī | (5/5) | 100% | 571,4 | [88,2; 3702,9] |

Vienlaicīga lietošana (pieaugušie)

IXIARO vienlaikus ievadīšana ar inaktivēto A hepatīta vīrusa (HAV) vakcīnu (HAVRIX 1440)

Vienlaicīga IXIARO lietošana ar inaktivēto A hepatīta vīrusa (HAV) vakcīnu (HAVRIX 1440) ir pētīta vienā klīniskajā pētījumā. Nebija mijiedarbības imūnās atbildes radīšanā ne uz JE vīrusu, ne uz HAV. Vienlaicīga IXIARO un inaktivētas A hepatīta vakcīnas ievadīšana neuzrādīja sliktākus rezultātus attiecībā uz anti-JE vīrusu neitralizējošo antivielu un HAV antivielu GMT un serokonversijas rādītājiem katram antivielu tipam (7. tabula).

7. tabula. Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie anti-JEV neitralizējošo antivielu titri 56. dienā un serokonversijas rādītāji un ģeometriskie HAV antivielu titri 28. dienā pētījuma populācijā

| Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri anti-JEV neitralizējošām antivielām 56. dienā | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|----------------|
| | % ar SCR | GMT | 95% TI |
| C grupa IXIARO + HAVRIX1440 | 100,0 | 202,7 | [153,7; 261,2] |
| A grupa: IXIARO + placebo | 98,2 | 192,2 | [147,9; 249,8] |
| Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri anti-JEV neitralizējošām antivielām 28. dienā | | | |
| | % ar SCR | GMT | 95% TI |
| C grupa: IXIARO + HAVRIX 1440 | 100,0 | 150,0 | [111,7; 202,3] |
| B grupa: HAVRIX + placebo | 96,2 | 124,0 | [91,4; 168,2] |

IXIARO vienlaikus ievadīšana ar inaktivētas trakumsērgas vakcīnas ievadīšanu (Rabipur):

Novērotāja aklā 3. fāzes pētījumā pieaugušajiem vecumā no 18 līdz ≤65 gadiem pētīja IXIARO un Rabipur vienlaikus ievadīšanu pēc parastā grafika, salīdzinot ar attiecīgo vakcīnu ievadīšanu atsevišķi. Nenovēroja anti-JEV neitralizējošo antivielu ģeometrisko vidējo titru (GMT) un serokonversijas rādītāju atšķirības (8. tabula). Netika arī traucēta imūnā atbildes reakcija uz Rabipur.

8. tabula: Serokonversijas rādītāji (pacientu proporcija ar PRNT₅₀≥1:10) un GMT (vīrusa kultūras neitralizācijas tests) anti-JEV neitralizējošajām antivielām pēc IXIARO un Rabipur ievadīšanas pēc parastā grafika pētījuma populācijā

| Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri anti-JEV neitralizējošām antivielām 56. dienā | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------|
| | SCR [%] (n/N) | GMT [95% TI] (N) |
| IXIARO + Rabipur | 100 (157/157) | 299 [254–352] (157) |
| IXIARO | 100 (49/49) | 337 [252–451] (49) |

Vakcinācijas grafiki: IXIARO: 0./28. diena, Rabipur: 0./7./28. diena.

Imunogenitāte gados vecākiem pacientiem (>65 gadi)

IXIARO imunogenitāti izvērtēja atklātā nekontrolētā pētījumā ar 200 veseliem gados vecākiem pacientiem vecumā no 65 līdz 83 gadiem, tostarp, pacientiem ar stabilām blakusslimībām, piemēram, hiperholesterinēmiju, hipertensiju, sirds un asinsvadu slimību vai no insulīna neatkarīgu cukura diabētu. JEV neitralizējošās antivielas noteica 42 dienas pēc primārās sērijas otrās devas ievadīšanas (70. diena). Salīdzinot ar jaunākiem pieaugušajiem vai bērniem, gados vecākiem pacientiem ir mazāka imūnā atbildes reakcija pret vakcinēšanu, kas nosakāma serokonversijas rādītājos (pacientu procentuālā attiecība ar PRNT₅₀ titru ≥1:10) un vidējos ģeometriskajos titros (9. tabula).

9. tabula: Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri JEV neitralizējošajām antivielām 70. dienā populācijai, kurai paredzēta ārstēšana, visai pētījuma populācijai un vecuma grupās

| Serokonversijas rādītāji un vidējie ģeometriskie titri anti-JEV neitralizējošām antivielām 70. dienā | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|------|------------|
| | n/N | SCR | GMT | 95% TI |
| Kopējā pētījuma populācija | 128/197 | 65% | 37 | 29,2; 47,8 |
| Vecuma grupa no 65 līdz 75 gadiem | 113/173 | 65,3% | 37,2 | 28,6; 48,3 |
| Vecuma grupa ≥75 gadi | 15/23 | 65,2% | 42,2 | 19,2; 92,7 |

Pediatriiskā populācija

2. fāzes pētījumā ar veseliem bērniem Indijā 24 bērni vecumā no 1 līdz 3 gadiem tika vakcinēti ar 0,25 ml IXIARO (licencētā deva šai vecuma grupai) un 24 bērni saņēma pieaugušo 0,5 ml devu. Dati ir ierobežoti, tomēr šīs vecuma grupas drošuma profilā nebija atšķirību starp 0,25 ml un 0,5 ml devu.

IXIARO imunogenitāte un drošums bērniem un pusaudžiem no JEV endēmiskas valsts

IXIARO drošums un imunogenitāte tika vērtēti randomizētā, kontrolētā, atklātā klīniskā pētījumā, kas tika veikts Filipīnās, kur JEV ir endēmisks. IXIARO drošuma profils tika salīdzināts ar kontroles vakcīnām Havrix (hepatīta A vakcīna, pediatriiskā formula 720 EL.U./0,5 ml) un Prevenar (pneimokoku 7-valenta konjugāta vakcīna [difterijas CRM197 proteīns]).

Imunogenitātes vērtēšana tika veikta pētījuma populācijas apakšgrupā un ietvēra serokonversijas rādītāja (SCR), kas definēts kā JEV neitralizējošs antivielas titrs ≥1:10, pacientu proporciju, kas sasniedza vismaz četrcārtīgu antivielu titru pieaugumu, un ģeometrisko vidējo titru (GMT) 56. dienā un 7. mēnesī pēc devas un pēc vecuma grupas. IXIARO radītā imūnā atbilde atspoguļota 10. tabulā.

10. tabula. Serokonversijas rādītāji, rādītāji pacientiem ar vismaz četrcārtīgu pieaugumu JEV neitralizējošo antivielu titros un vidējiem ģeometriskiem titriem sākuma punktā, 56. dienā un 7. mēnesī pēc vecuma grupas un terapijai paredzēto pacientu populācijas

| Vakcīnas deva | 0,25 ml | | | 0,5 ml | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Vecuma grupa | 2 mēneši – <6 mēneši | 6 mēneši – <12 mēneši | 1 gads – <3 gadi | 3 gadi - <12 gadi | 12 gadi - <18 gadi |
| Serokonversijas rādītāji % (n/N) | | | | | |
| Pirmsvakcinācija | 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. mēnesis | 100% (10/10) | 100% (18/18) | 85,5% (106/124) | 91,0% (91/100) | 97,1% (133/137) |
| Pacientu proporcija, kas sasniedza JEV antivielu titru četrkārtīgu un lielāku pieaugumu % (n/N) | | | | | |
| 56. diena | 100 (9/9) | 94,7 (18/19) | 9,7 (116/120) | 94,0 (94/100) | 77,4 (106/137) |
| 7. mēnesis | 90,0 (9/10) | 83,3 (15/18) | 75,8 (94/124) | 71,0 (71/100) | 65,0 (89/137) |
| Vidējais ģeometriskais titrs (N) | | | | | |
| Pirmsvakcinācija | 8,42 (10) | 5 ^o (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. mēnesis | 159,27 (10) | 64,00 (18) | 38,91 (125) | 43,60 (100) | 86,61 (137) |

◊Negatīvi pirmsvakcinācijas titri tika attiecināti uz 5.

Drošums un panesība tika vērtēti visā pētījuma populācijā. Vecāki vai pacienti reģistrēja nelabvēlīgus notikumus dienasgrāmatas kartītē pirmajās septiņās dienās pēc katras vakcinācijas. Vecākiem vai pacientiem tika jautāts par nepiemētiem nelabvēlīgiem notikumiem otrās vakcinācijas dienā un personīgo vizīšu laikā, un tika veikta medicīniskā izmeklēšana 28 dienas (56. dienā) un 6 mēnešus (7. mēnesī) pēc otrās devas. IXIARO drošuma profils bija līdzīgs Havrix vai Prevenar profilam.

Antivielu noturība un revakcinācija bērniem un pusaudžiem no JEV endēmiskām valstīm

JEV neitralizējošu antivielu noturība pēc primārās imunizācijas un IXIARO revakcinācijas, kas veikta 12 mēnešus pēc primārās imunizācijas, drošumu un imunogenitāti tika vērtēta randomizētā, kontrolētā, atklātā klīniskā pētījumā, kas tika veikts Filipīnās, kur JEV ir endēmisks (300 bērni, vidējais vecums 5,3 gadi, diapazons no 1,2 līdz 17,3 gadiem). Trīs gadus atkārtoti izmeklēja 150 bērnus, kuri nesaņēma revakcināciju; divus gadus atkārtoti izmeklēja vēl 150 bērnus, kas pēc 1 gada saņēma revakcināciju (0,25 ja revakcinācijas laikā vecums <3 gadi, 0,5 ml, ja vecums 3 gadi un vairāk). Seroloģiskās aizsardzības rādītāju (*seroprotection rate* — *SPR*), kas tiek definēti kā neitralizējošo antivielu titrs $\geq 1:10$ un vidējais ģeometriskais titrs (GMT), dati ir sniegti 11. tabulā. Revakcinācija izraisīja ievērojamu GMT palielinājumu un divus gadus pēc revakcinācijas seroloģiskās aizsardzības rādītāji saglabājās 100%.

11. tabula: Seroloģiskās aizsardzības rādītāji un vidējie ģeometriskie titri ar IXIARO revakcināciju un bez tās 12., 13., 24. un 36. mēnesī terapijai paredzēto pacientu populācijā

| | Bez revakcinācijas N = 150 | Revakcinācija 12 mēnešus pēc primārās imunizācijas N = 149 | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Laika punkts pēc primārās imunizācijas | | 0,25 ml revakcinācija N=81 | 0,5 ml revakcinācija N=67 |
| Seroloģiskās aizsardzības rādītāji % (n/N) | | | |
| 12. mēnesis | 89,9 (134/149) | 97,5 (79/81) | 89,6 (60/67) |

| | | | |
|------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| 13. mēnesis | NP | 100 (81/81) | 100,0 (67/67) |
| 24. mēnesis | 89,0 (130/146) | 100 (80/80) | 100,0 (67/67) |
| 36. mēnesis | 90,1 (128/142) | 100,0 (76/76) | 100,0 (67/67) |
| Vidējais ģeometriskais titrs | | | |
| 12. mēnesis | 46 | 67 | 40 |
| 13. mēnesis | NP | 2911 | 1366 |
| 24. mēnesis | 50 | 572 | 302 |
| 36. mēnesis | 59 | 427 | 280 |

NP = nav piemērojams

IXIARO imunogenitāte un drošums bērniem un pusaudžiem no JEV neendēmiskām valstīm

IXIARO drošums un imunogenitāte tika vērtēti nekontrolētā, atklātā klīniskā pētījumā Amerikas Savienotajās Valstīs, Eiropā un Austrālijā veseliem vīriešiem un sievietēm, kas plānoja doties ceļojumā uz JEV endēmiskiem reģioniem. Bērni un pusaudži vecumā no 3 līdz 18 gadiem saņēma divas 0,5 ml vakcīnas devas un bērni vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem saņēma divas 0,25 ml vakcīnas devas 0. dienā un 28. dienā intramuskulāras injekcijas veidā. Izvērtēja 64 pacientu imunogenitātes datus. SCR un GMT dati ir sniegti 12. tabulā.

12. tabula: Serokonversijas rādītāji un JEV neitralizējošo antivielu vidējais ģeometriskais rādītājs pēc vakcīnas devas un vecuma grupas. Terapijai paredzēto pacientu populācija

| | IXIARO deva | Laiks | SCR n / N | GMT | 95% CI |
|----------------------------------------------|-------------|------------|----------------|-------|-------------------|
| Vecuma grupa ≥ 2 mēneši līdz < 3 gadi | 0,25 ml | 56. diena | 100% 5/5 | 216,2 | 106,0; 441,0 |
| | | 7. mēnesis | 100% 2/2 | 48,0 | 0,0; 3214485,7 |
| Vecuma grupa ≥ 3 līdz < 18 gadi | 0,5 ml | 56. diena | 100% 57/57 | 340,7 | 269,8; 430,3 |
| | | 7. mēnesis | 90,6% 29/32 | 57,1 | 38,4; 84,9 |

Antivielu noturība bērniem un pusaudžiem no JEV neendēmiskām valstīm

Antivielu noturību vērtēja nekontrolētā, atklātā atkārtotā klīniskā pētījumā Amerikas Savienotajās Valstīs, Eiropā un Austrālijā trīs gadus pēc primārās vakcinācijas ar IXIARO. Ilgtermiņa datus par imunogenitāti izvērtēja 23 bērniem, kuru vidējais vecums bija 14,3 gadi diapazonā no 3 līdz 18 gadiem. SCR un GMT dati ir sniegti 13. tabulā.

13. tabula: Seroloģiskās aizsardzības rādītāji un JEV neitralizējošo antivielu vidējais ģeometriskais titrs pēc vakcīnas devas un vecuma grupas. Terapijai paredzēto pacientu populācija

| | Seroloģiskās aizsardzības rādītāji (Pacientu proporcija ar PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N) | | Vidējais ģeometriskais titrs (vīrusa kultūras neitralizācijas tests) GMT [95% TI] | |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | Pēc primārās imunizācijas ar 0,25 ml devu | Pēc primārās imunizācijas ar 0,5 ml devu | Pēc primārās imunizācijas ar 0,25 ml devu | Pēc primārās imunizācijas ar 0,5 ml devu |
| 12. mēnesis | 0% (0/0) | 89.5% (17/19) | - | 48 [28; 80] |
| 24. mēnesis | 100% (1/1) | 90.9% (20/22) | 193 [n.p.] | 75 [46; 124] |
| 36. mēnesis | 100% (1/1) | 88.9% (16/18) | 136 [n.p.] | 61 [35; 106] |

n.p. 95% ticamības intervālu nav iespējams noteikt (dati par vienu pacientu)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav piemērojams.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīnisko toksicitātes datu apjoms ir ierobežots.

Reproduktīvajos un pre-/postnatālos toksicitātes pētījumos netika novēroti ar vakcīnu saistīti efekti uz reprodukciju, augļa svaru, izdzīvošanu un pēcnācēju attīstību. Tomēr grupā, kas saņēma divas devas, tika novērota nepilna skeleta daļu pārkaulošanās, bet tas netika novērots grupā, kas saņēma trīs vakcīnas devas. Šobrīd ir grūti izskaidrot, vai šis fenomens ir saistīts ar vakcīnu vai nav.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Fosfātu fizioloģiskais buferšķīdums, kas sastāv no:
nātrija hlorīda
kālija dihidrogēnfosfāta;
nātrija hidrogēnfosfāta;
ūdens injekcijām.

Adjuvantus skatīt 2. apakšpunktā.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).
Nesasadēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuli (hlorbutila elastomēra). Iepakojumā ir viena šļirce ar atsevišķu adatu vai bez tās.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnšļirce ir tikai vienreizējai lietošanai un to nedrīkst lietot vairākiem cilvēkiem. Pilnšļirce ir gatava lietošanai. Ja adata nav pievienota, izmantojiet sterilu adatu.

Nelietojiet, ja blistera iepakojuma folija nav neskarta vai iepakojums ir bojāts.

Uzglabājot var tikt novērotas sīkas, baltas nogulsnes ar dzidru bezkrāsainu šķidrums kārtiņu virs tām. Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet šļirci, lai iegūtu baltu, opalescējošu, viendabīgu suspensiju. Nelietojiet, ja pēc sakratīšanas ir redzamas daļiņas vai mainījusies krāsa vai ja šļirce izskatās mehāniski bojāta.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Informācija par IXIARO 0,5 ml devas ievadīšanu pacientiem vecumā no 3 gadiem

Pilnas 0,5 ml devas ievadīšanai rīkojieties šādi:

1. Sakratiet šļirci, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.
2. Viegli pagriežot, noņemiet šļirces uzgali. Nemēģiniet uzgali noraut vai novilkt, jo tā var sabojāt šļirci.
3. Pievienojiet pilnšļircei adatu.

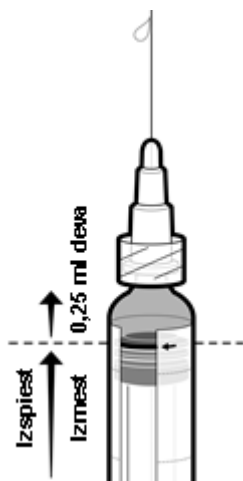
Informācija par IXIARO 0,25 ml devas lietošanu bērniem vecumā līdz 3 gadiem

0,25 ml devas ievadīšanai bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem rīkojieties šādi.

1. Sakratiet šļirci, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.
2. Viegli pagriežot, noņemiet šļirces uzgali. Nemēģiniet uzgali noraut vai novilkt, jo tā var sabojāt šļirci.
3. Pievienojiet pilnšļircei adatu.
4. Turiet šļirci vertikāli uz augšu.
5. Stumiet virzuļa aizturi līdz sarkanās līnijas malai uz šļirces cilindra, kā norāda sarkanā bultiņa (skatīt 1.attēlu)*, lai atbrīvotos no nevajadzīga tilpuma.
6. Atlikušā tilpuma injicēšanai, pievienojiet jaunu sterilu adatu.

* Ja, spiežot virzuļa aizturi, tiek pārsniegta sarkanā līnija, 0,25 ml devu nevar garantēt un jāizmanto jauna šļirce.

**1. attēls: 0,25 ml
devas
sagatavošana
ievadīšanai**



7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009.gada 31.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014.gada 28.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese:

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese:

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

Oficiāla sērijas izlaide

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālo sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IXIARO suspensija injekcijām
Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed)
(Japānas encefalīta vakcīna) (inaktivēta, adsorbēta)
Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) IXIARO satur:
6 AV (antigēna vienības, kas atbilst stiprumam ≤ 460 ng ED₅₀) inaktivēta Japānas encefalīta vīrusa celma SA₁₄₋₁₄₋₂ (ko ražo Vero šūnās), kas adsorbēts hidratētā alumīnija hidroksīdā (apmēram 0,25 mg Al³⁺).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Fosfāta buferšķīdums, kas sastāv no nātrija hidroksīda, kālija dihidrogēnfosfāta, nātrija hidrogēnfosfāta un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām.
Viena 0,5 ml deva pilnšļircē.
Viena 0,5 ml deva pilnšļircē + 1 adata

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai (i.m.) lietošanai.
Sakratiet, lai izveidotos viendabīga suspensija.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neinjicēt intravaskulāri.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. SĒRIJAS NUMURS UN ZĀĻU KODS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

< PC: { numurs }

SN: { numurs }

NN: { numurs } >

<Nav piemērojams.>

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
Blistera folija

Tukša balta folija bez drukātas informācijas.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
Pilnšļirces etiķete**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

IXIARO suspensija injekcijām
Japanese encephalitis vaccine (Japānas encefalīta vakcīna)
Intramuskulārai (i.m.) lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva, 0,5 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

IXIARO suspensija injekcijām

Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed)

(Japānas encefalīta vakcīna, inaktivēta, adsorbēta)

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem šo vakcīnu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Šī vakcīna ir parakstīta tikai Jums un/vai Jūsu bērnam. Nedodiet to citiem.
- Ja Jums un/vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IXIARO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Jūs un/vai Jūsu bērns saņem IXIARO
3. Kā lietot IXIARO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IXIARO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IXIARO un kādam nolūkam to lieto

IXIARO ir vakcīna pret Japānas encefalīta vīrusu.

Vakcīna liek organismam pašam izstrādāt aizsardzību (antivielas) pret šo slimību.

IXIARO lieto, lai novērstu saslimšanu ar Japānas encefalīta vīrusu (JEV). Šis vīruss galvenokārt sastopams Āzijā, un cilvēks ar to inficējas no odiem, kas iekoduši inficētam dzīvniekam (piemēram, cūkai). Daudziem inficētajiem attīstās viegli simptomi vai tie neattīstās vispār. Cilvēkiem, kam attīstās smaga slimība, JE visbiežāk sākas ar gripai līdzīgiem simptomiem, drudzi, drebuļiem, nogurumu, galvassāpēm, nelabu dūšu un vemšanu. Agrīnā slimības stadijā var būt apjukums un uzbudināmība.

IXIARO jāievada tikai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un divus mēnešu veciem un vecākiem zīdaiņiem, kas ceļo uz valstīm, kurās JE ir endēmisks, vai kuri pakļauti slimības riskam darba dēļ.

2. Kas jāzina pirms Jūs un/vai Jūsu bērns saņem IXIARO

Nelietojiet IXIARO šādos gadījumos:

- ja Jums un/vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvo vielu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums un/vai Jūsu bērnam pēc iepriekšējās IXIARO devas attīstījās alerģiska reakcija; alerģiskas reakcijas pazīmes var būt niezoši izsitumi, elpas trūkums un sejas un mēles pietūkums;
- ja Jums un/vai Jūsu bērnam ir drudzis; šajā gadījumā Jūsu ārsts pārceļ vakcināciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

IXIARO nedrīkst injicēt asinsvadā.

Primārā imunizācija jāpabeidz vismaz vienu nedēļu pirms iespējamās saskares ar JEV.

Pastāstiet savam ārstam:

- ja pēc jebkādas vakcīnas ievadīšanas Jums un/vai Jūsu bērnam ir bijušas veselības problēmas;
- ja Jums un/vai Jūsu bērnam ir kādas zināmas alerģijas;

- ja Jums un/vai Jūsu bērnam ir asinsreces traucējumi (slimība, kuras dēļ var rasties spēcīgāka asiņošana nekā parasti) vai asins plātnīšu samazināšanās, kas palielina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku (trombocitopēnija);
- ja Jūsu bērns ir jaunāks par diviem mēnešiem jo IXIARO nav pārbaudīts zīdaiņiem, kas jaunāki par 2 mēnešiem;
- ja Jūsu vai Jūsu bērna imūnsistēma nedarbojas pareizi (imūndeficīts) vai ja Jūs un/vai Jūsu bērns lieto medikamentus, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu (piemēram, tādas zāles kā kortizonu vai pretvēža zāles).

Ārsts ar Jums pārrunās iespējamus IXIARO ieguvumus un risku.

Lūdzu, ievērojiet:

- IXIARO nevar izraisīt slimību, pret ko tas aizsargā;
- IXIARO nenovērsīs infekciju, ko izraisījuši citi vīrusi, nevis Japānas encefālīta vīruss;
- Tāpat kā jebkura cita vakcīna, vakcinācija ar IXIARO var neizraisīt aizsardzību visos gadījumos.
- Jums un Jūsu bērnam ir jāievēro piesardzība, lai samazinātu odu kodumus (adekvāts apģērbs, repelentu lietošana, moskītu tīkli) pat pēc IXIARO saņemšanas.

Citas zāles un IXIARO

Pētījumos ar cilvēkiem, lai izvērtētu zāļu efektivitāti un nekaitīgumu (klīniskajos pētījumos), ir apstiprināts, ka IXIARO var ievadīt kopā ar A hepatīta vakcīnu un trakumsērgas vakcīnu.

Pastāstiet savam ārstam par visām zālēm, kuras Jūs un/vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā zāles, kas nopērkamas bez receptes vai, ja nesen esat saņēmis kādu citu vakcīnu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ir pieejami ierobežoti dati par IXIARO lietošanu grūtniecēm un sievietēm, kas zīda bērnu. Drošības apsvērumu dēļ ir jāizvairās no IXIARO lietošanas grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šīs vakcīnas lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

IXIARO neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

IXARIO satur kāliju un nātriju

Zāles satur kāliju mazāk par 1mmol (39 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”, un mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 0,5 ml devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Šīs zāles var saturēt nelielu daudzumu atlieku nātrija metabisulfīta, kas ir zem noteikšanas līmeņa.

3. Kā lietot IXIARO

Ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 3 gadu vecuma ir divas 0,5 ml injekcijas:

- pirmā injekcija 0. dienā;
- otrā injekcija 28 dienas pēc pirmās injekcijas (28. dienā).

Pieaugušos vecumā no 18 līdz ≤65 gadiem vēl var vakcinēt šādi:

- pirmā injekcija 0. dienā;
- otrā injekcija 7 dienas pēc pirmās injekcijas (7. dienā).

Zīdaiņi un bērni vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem

Ieteicamā deva zīdaiņiem un bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem ir divas 0,25 ml injekcijas:

- pirmā injekcija 0. dienā;
- otrā injekcija 28 dienas pēc pirmās injekcijas (28. dienā).

Norādījumus par 0,25 ml devas sagatavošanu skatīt lietošanas instrukcijas beigās.

Pārliecinieties, ka Jūs un/vai Jūsu bērns pabeidz pilnu vakcinācijas kursu, ko veido divas injekcijas. Otru injekciju ievada vismaz vienu nedēļu pirms Jūsu/Jūsu bērna iespējamās pakļaušanas JE vīrusa iedarbības riskam. Pretējā gadījumā Jūs un/vai Jūsu bērns var nebūt pilnībā aizsargāts pret slimību.

Otrā gada laikā (no 12. līdz 24. mēnesim) pēc atbilstoši ieteikumiem veiktas primārās imunizācijas pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem vecumā no 1 gada var būt nepieciešams veikt revakcināciju. Pieaugušajiem otro revakcināciju var veikt 10 gadus pēc pirmās revakcinācijas. Gados vecākiem pacientiem (>65 gadi) revakcināciju var veikt agrāk. Jūsu ārsts izlems par revakcinācijas nepieciešamību un grafiku.

Ievadīšana

Ārsts vai medicīnas māsa injicēs IXIARO Jūsu vai Jūsu bērna rokas augšdaļas muskulī (deltveida muskulī). To nedrīkst injicēt asinsvadā. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir asinsreces traucējumi, ārsts var izlemt vakcīnu ievadīt zem ādas (subkutāni).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot IXIARO

Ja Jums un/vai Jūsu bērnam nav veikta plānotā injekcija, sazinieties ar savu ārstu un vienojieties par otras injekcijas veikšanas laiku. Neveicot otru injekciju, Jūs un/vai Jūsu bērns neiegūsiet pilnvērtīgu aizsardzību pret slimību. Noskaidrots, ka otru injekciju var veikt 11 mēnešu laikā pēc pirmās injekcijas saņemšanas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairums blakusparādību, kas uzskaitītas zemāk, tika novērotas klīniskajos pētījumos. Tās parasti rodas pirmo trīs dienu laikā pēc vakcinācijas, visbiežāk tās ir vieglas pakāpes un pazūd dažu dienu laikā.

Ļoti bieži (skar vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

Galvassāpes, muskuļu sāpes, sāpes injekcijas vietā, jutīgums injekcijas vietā, nogurums.

Bieži (skar 1 līdz 10 lietotājus no 100)

Slikta dūša, gripai līdzīgs stāvoklis, drudzis, citas reakcijas injekcijas vietā (apsārtums, sacietējums, tūska, nieze).

Retāk (skar 1 līdz 10 lietotājus no 1 000)

Vemšana, izsitumi uz ādas, limfmezglu izmaiņas, migrēna (pulsējošas galvassāpes, bieži kopā ar sliktu dūšu un vemšanu, un jutīgums pret gaismu), reiboņi, vertigo (griešanās sajūta), caureja, sāpes vēderā, pārmērīga svīšana, nieze, drebuļi, vispārēja slikta pašsajūta, muskuļu un locītavu stīvums, sāpes locītavās, vājums, novirzes laboratorijas aknu testu rezultātos (paaugstināts aknu enzīmu līmenis).

Reti (skar 1 līdz 10 lietotājus no 10 000)

Sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība, apgrūtināta elpošana, ādas jušanas traucējumi (piemēram, durstoša sajūta un notirpums), nātrene, ādas apsārtums, sāpes rokās un kājās, samazināts trombocītu skaits, nervu iekaisums, ekstremitāšu un potīšu pietūkums, izmainīta garšas sajūta, plakstiņu tūska, ģībšana.

Papildu blakusparādības bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem

Bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem šādas blakusparādības novērotas biežāk nekā bērniem vecumā no 3 līdz 12 gadiem, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Ļoti bieži: drudzis (28,9%), caureja (11,8%), gripai līdzīgs stāvoklis (11,2%), uzbudināmība (11,0%).

Bieži: apēfītes zudums, vemšana, ādas izsitumi.

Retāk: klepus.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IXIARO

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot IXIARO pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).
- Nesasaldēt. Ja vakcīna ir tikusi sasaldēta, to nedrīkst lietot.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IXIARO satur

1 deva (0,5 ml) IXIARO satur:

Japānas encefalīta vīrusa celms SA₁₄₋₁₄₋₂ (inaktivēts)^{1,2} 6 AV³,
kas atbilst stiprumam ≤ 460 ng ED₅₀.

¹ tiek ražots Vero šūnās

² adsorbēts alumīnija hidroksīdā, hidratētā (apmēram 0,25 miligramu Al³⁺)

³ antigēna vienības

Alumīnija hidroksīds ir iekļauts vakcīnā kā adjuvants.

Citas sastāvdaļas ir: nātrijs hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hidrogēnfosfāts, ūdens injekcijām.

IXIARO ārējais izskats un iepakojums

IXIARO ir suspensija injekcijām (0,5 ml stikla šļircē ar vai bez atsevišķas adatas, iepakojumā ir viena šļirce).

IXIARO ir balta un pienam līdzīga sterila suspensija, kas sakratot kļūst homogēna.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austrija

e-pasts: infoixiaro@valneva.com

Ražotājs:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku:
infoixiaro@valneva.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>. Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pilnšļirce ir tikai vienreizējai lietošanai un to nedrīkst lietot vairākiem cilvēkiem. Pilnšļirce ir gatava lietošanai. Ja adata nav pievienota, izmantojiet sterilu adatu.

Nelietojiet, ja blistera iepakojuma folija nav neskarta vai iepakojums ir bojāts.

Uzglabājot var tikt novērotas sīkas, baltas nogulsnes ar caurspīdīgu bezkrāsainu šķidrums kārtnī virs tām. Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet šļirci, lai iegūtu baltu, opaliscējošu, viendabīgu suspensiju. Nelietojiet ja pēc sakratīšanas ir redzamas daļiņas vai mainījusies krāsa, vai ja šļirce izskatās mehāniski bojāta.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Informācija par IXIARO 0,5 ml devas ievadīšanu pacientiem vecumā no 3 gadiem

Pilnas 0,5 ml devas ievadīšanai rīkojieties šādi:

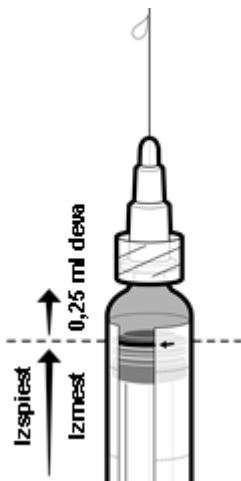
1. Sakratiet šļirci, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.
2. Viegli pagriežot, noņemiet šļirces uzgali. Nemēģiniet uzgali noraut vai novilkt, jo tā var sabojāt šļirci.
3. Pievienojiet pilnšļircei adatu.

Informācija par IXIARO 0,25 ml devas lietošanu bērniem vecumā līdz 3 gadiem

0,25 ml devas ievadīšanai bērniem vecumā no 2 mēnešiem līdz 3 gadiem rīkojieties šādi.

1. Sakratiet šļirci, lai iegūtu viendabīgu suspensiju.
2. Viegli pagriežot, noņemiet šļirces uzgali. Nemēģiniet uzgali noraut vai novilkt, jo tā var sabojāt šļirci.
3. Pievienojiet pilnšļircei adatu.
4. Turiet šļirci vertikāli uz augšu.
5. Stumiet virzuļa aizturi līdz sarkanās līnijas malai uz šļirces cilindra, kā norāda sarkanā bultiņa (skatīt 1.attēlu)*, lai atbrīvotos no nevajadzīga tilpuma.
6. Atlikušā tilpuma injicēšanai, pievienojiet jaunu sterilu adatu.

*Ja, spiežot virzuļa aizturi, tiek pārsniegta sarkanā līnija, 0,25 ml devu nevar garantēt un jāizmanto jauna šļirce.



**2. attēls: 0,25 ml
devas
sagatavošana
ievadišanai**