

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN het GENEESMIDDEL

IXIARO suspensie voor injectie
Japanse-encefalitisvaccin (geïnactiveerd, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) IXIARO bevat:
Japanse-encefalitisvirus stam SA₁₄-14-2 (geïnactiveerd)^{1,2} 6 AU³
overeenkomend met een sterkte van ≤ 460 ng ED₅₀

¹ geproduceerd in Vero-cellen

² geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd (ongeveer 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigeen-eenheden

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per enkele dosering van 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij' en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per enkele dosering van 0,5 ml, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'. Dit product kan sporen van residueel natriummetabisulfiet bevatten, wat onder de detectielimiet ligt.

Fosfaatgebufferde fysiologische zoutoplossing 0,0067 M (in PO₄) heeft de volgende zoutsamenstelling:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Heldere vloeistof met een witte neerslag.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IXIARO is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis bij volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's in de leeftijd van 2 maanden en ouder.

IXIARO moet worden overwogen voor toepassing bij personen met een risico van blootstelling door reizen of tijdens uitoefening van hun beroep.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (in de leeftijd van 18 tot ≤ 65 jaar)

De primaire vaccinatiereeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml aan de hand van het volgende conventionele schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

Snel schema

Personen in de leeftijd van 18 tot ≤ 65 jaar kunnen worden gevaccineerd volgens een snel schema, en wel als volgt:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 7 dagen na de eerste dosis.

Voor beide schema's geldt dat de primaire immunisatie ten minste één week vóór potentiële blootstelling aan het Japanse-encefalitisvirus (JEV) moet zijn voltooid (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt dat gevaccineerden die de eerste dosis IXIARO toegediend hebben gekregen, de primaire vaccinatiekuur van 2 doses IXIARO afmaken.

Als de primaire immunisatie met 2 injecties niet wordt voltooid, wordt mogelijk geen volledige bescherming tegen de ziekte verkregen. Er zijn gegevens die erop wijzen dat een tweede injectie, gegeven tot maximaal 11 maanden na de eerste dosis, leidt tot hoge seroconversiepercentages (zie rubriek 5.1).

Boosterdosis

Een boosterdosis (derde dosis) dient binnen het tweede jaar (d.w.z. 12 – 24 maanden) na primaire immunisatie, voorafgaand aan potentiële herblootstelling aan JEV, te worden gegeven.

Personen die voortdurend een verhoogde kans op Japanse encefalitis hebben (laboratoriummedewerkers of mensen die in endemische gebieden verblijven) dienen 12 maanden na primaire immunisatie een boosterdosis te krijgen (zie rubriek 5.1). Langetermijngegevens over serobescherming na een eerste boosterdosis die 12 - 24 maanden na primaire immunisatie werd gegeven, suggereren dat 10 jaar na de eerste boosterdosis, voorafgaand aan mogelijke blootstelling aan JEV, een tweede booster gegeven zou moeten worden.

Ouderen (in de leeftijd van > 65 jaar)

De primaire vaccinatiereeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml aan de hand van het volgende conventionele schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

De primaire immunisatie moet ten minste één week vóór potentiële blootstelling aan het Japanse encefalitisvirus (JEV) zijn voltooid (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt dat gevaccineerden die de eerste dosis IXIARO toegediend hebben gekregen, de primaire vaccinatiekuur van 2 doses IXIARO afmaken.

Als de primaire immunisatie met 2 injecties niet wordt voltooid, wordt mogelijk geen volledige bescherming tegen de ziekte verkregen. Er zijn gegevens die erop wijzen dat een tweede injectie, gegeven tot maximaal 11 maanden na de eerste dosis, leidt tot hoge seroconversiepercentages (zie rubriek 5.1).

Boosterdosis

Zoals geldt voor veel vaccins, is bij oudere personen de immuunrespons op IXIARO lager dan bij jongere volwassenen. Het is onzeker hoe lang het vaccin bij oudere personen bescherming biedt, daarom moet een boosterdosis (derde dosis) worden overwogen voordat verdere blootstelling aan JEV plaatsvindt. Het is niet bekend of er na een boosterdosis sprake is van langdurige serobescherming.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot < 18 jaar

De primaire vaccinatiereeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml aan de hand van het volgende schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

Kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar

De primaire vaccinatiereeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,25 ml aan de hand van het volgende schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

Voor instructies over de bereiding van een dosis van 0,25 ml voor kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar, zie rubriek 6.6.

Aanbevolen wordt dat gevaccineerden die de eerste dosis IXIARO toegediend hebben gekregen, de primaire vaccinatiekuur van 2 doses IXIARO afmaken.

Boosterdosis (kinderen en adolescenten)

Een boosterdosis (derde dosis) dient binnen het tweede jaar (d.w.z. 12 – 24 maanden) na primaire immunisatie, voorafgaand aan potentiële herblootstelling aan JEV, te worden gegeven.

Kinderen en adolescenten die voortdurend een verhoogde kans op Japanse encefalitis hebben (mensen die in endemische gebieden verblijven) dienen 12 maanden na primaire immunisatie een boosterdosis te krijgen (zie rubriek 5.1).

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot < 18 jaar dienen een eenmalige boosterdosis van 0,5 ml te krijgen.

Kinderen in de leeftijd van 14 maanden tot < 3 jaar dienen een eenmalige boosterdosis van 0,25 ml te krijgen.

Zie rubriek 6.6 voor instructies over het bereiden van een dosis van 0,25 ml voor kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar.

Bij kinderen zijn geen langetermijngegevens gegenereerd over serobescherming na twee jaar na een eerste booster die 1 jaar na primaire immunisatie werd toegediend.

Kinderen jonger dan 2 maanden

De veiligheid en werkzaamheid van IXIARO bij kinderen jonger dan 2 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Het vaccin moet via intramusculaire injectie worden toegediend in de *musculus deltoideus*. Bij baby's kan het anterolaterale deel van de dij als injectieplaats worden gebruikt. IXIARO mag nooit intravasculair worden geïnjecteerd.

Wanneer IXIARO gelijktijdig met andere injecteerbare vaccins wordt toegediend, moeten ze in afzonderlijke spuitjes en op tegenoverliggende plaatsen worden toegediend.

In uitzonderlijke gevallen kan IXIARO ook subcutaan worden toegediend aan patiënten met trombocytopenie of stollingsstoornissen, aangezien na intramusculaire injectie een bloeding kan optreden. Subcutane toediening zou kunnen leiden tot een suboptimale respons op het vaccin (zie rubriek 4.4). Hierbij moet echter worden opgemerkt dat er geen gegevens zijn over de klinische werkzaamheid die toediening via de subcutane route ondersteunen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor de residuen protaminesulfaat, formaldehyde, bovien serumalbumine, gastcel-DNA, natriummetabisulfaat (zie rubriek 2), gastcelproteïne.

De tweede dosis mag niet worden toegediend aan personen bij wie zich na toediening van de eerste dosis van het vaccin overgevoelighedsreacties voordoen.

De toediening moet worden uitgesteld bij personen met ernstige acute, met koorts gepaard gaande ziekten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelenproducten te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk worden vastgelegd.

Zoals geldt voor alle injecteerbare vaccins, moet er altijd adequate medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor behandeling van zeldzame gevallen van anafylactische reacties na toediening van het vaccin.

IXIARO mag onder geen beding intravasculair worden toegediend.

Zoals geldt voor elk vaccin, leidt vaccinatie met Ixiaro mogelijk niet in alle gevallen tot bescherming.

Ixiaro beschermt niet tegen door andere micro-organismen veroorzaakte vormen van encefalitis.

Net als andere intramusculaire injecties mag het vaccin niet intramusculair worden toegediend aan personen met trombocytopenie, hemofilie of andere stollingsstoornissen (zie rubriek 4.2).

Na immunisatie volgens het conventionele schema is 10 dagen na de eerste i.m. vaccinatie bij volwassenen een seroconversiepercentage van 29,4% waargenomen en één week na de tweede i.m. vaccinatie een percentage van 97,3%. Na immunisatie volgens het snelle schema is 7 dagen na de tweede i.m. vaccinatie een seroconversiepercentage van 99% waargenomen. Daarom moet de primaire immunisatie ten minste één week voorafgaand aan mogelijke blootstelling aan het Japanse-encefalitisvirus (JEV) zijn afgerond. Bescherming tegen Japanse encefalitis is niet verzekerd totdat de tweede dosis is ontvangen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Ixiaro en andere vaccins:

Gelijktijdige toediening van Ixiaro en geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin en geïnactiveerd rabiësvaccin volgens twee verschillende schema's is in klinische onderzoeken beoordeeld. Er was geen sprake van interferentie met de immuunrespons op de vaccins tegen het Japanse-encefalitisvirus (JEV), het hepatitis-A-virus of het rabiësvirus (zie rubriek 5.1).

Bij gelijktijdige toediening werden de veiligheidsprofielen van Ixiaro en de andere onderzochte vaccins niet aangetast.

Bij patiënten die immunosuppressieve therapie kregen toegediend, of bij patiënten met immunodeficiëntie wordt mogelijk geen adequate immuunrespons bereikt.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij kinderen en adolescenten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Ixiaro bij zwangere vrouwen. In onderzoeken met dieren was sprake van bevindingen met onduidelijke klinische relevantie (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg dient het gebruik van Ixiaro tijdens zwangerschap te worden vermeden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ixiaro wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen effecten op de pasgeboren baby/zuigeling verwacht omdat de systemische blootstelling aan Ixiaro van de vrouwen die borstvoeding geven verwaarloosbaar klein is. Door het ontbreken van gegevens en uit voorzorg dient het gebruik van Ixiaro te worden vermeden tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Een onderzoek met ratten duidde niet op vaccingerelateerde effecten op de vrouwelijke reproductie, het gewicht van de foetus, de overleving en ontwikkeling van de nakomelingen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IXIARO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van IXIARO werd beoordeeld in gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken met 5021 gezonde volwassenen (van niet-endemische landen), en 1559 kinderen en adolescenten (grotendeels van endemische landen).

Ongeveer 40% van de behandelde personen had systemische bijwerkingen en ongeveer 54% had reacties op de injectieplaats. Deze doen zich meestal voor binnen de eerste drie dagen na vaccinatie, zijn doorgaans licht en verdwijnen binnen enkele dagen. Tussen de eerste en tweede dosis of na een booster dosis werd geen toename van het aantal bijwerkingen opgemerkt bij volwassenen.

De meest gemelde bijwerkingen bij volwassenen waren onder meer hoofdpijn (20% van de personen), myalgie (13%), pijn op de injectieplaats (33%), gevoeligheid van de injectieplaats (33%) en vermoeidheid (12,9%).

De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar waren onder meer pyrexie, diarree, influenza-achtige ziekte, prikkelbaarheid, injectieplaatspijn, gevoeligheid op de injectieplaats en roodheid op de injectieplaats (zie tabel 1).

De bijwerkingen worden ingedeeld aan de hand van de volgende frequenties:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

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

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Volwassen en oudere patiënten (> 65 jaar)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: lymfadenopathie

Zelden: trombocytopenie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: migraine, duizeligheid

Zelden: paresthesie, neuritis, dysgeusie, syncope*

Oogaandoeningen

Zelden: ooglidooedeem

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo

Hartaandoeningen

Zelden: palpaties, tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Soms: braken, diarree, abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, pruritus, hyperhidrose

Zelden: urticaria, erytheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: myalgie

Soms: musculoskeletale stijfheid, artralgie

Zelden: pijn in de ledematen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats, gevoeligheid van de injectieplaats, vermoeidheid

Vaak: griepachtige ziekte, pyrexie, andere reacties op de injectieplaats zoals rode huid, verharding, zwelling, jeuk

Soms: koude rillingen, malaise, asthenie

Zelden: perifeer oedeem

Onderzoeken

Soms: verhoogde leverenzymen

*ook gemeld tijdens de postmarketingervaring

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot < 18 jaar)

Tabel 1: Frequentie van bijwerkingen die zijn waargenomen bij kinderen die de dosis van 0,25 ml toegediend kregen (in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar), en bij kinderen en adolescenten die de dosis van 0,5 ml toegediend kregen (in de leeftijd van 3 jaar tot < 18 jaar)

Systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Frequentie van bijwerkingen (%) volgens dosis/leeftijd	
	0,25 ml N=783 2 maanden tot < 3 jaar	0,5 ml N=628 3 tot < 18 jaar
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Lymfadenopathie	0,1	0,0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Verminderde eetlust	8,2	1,9
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	2,9	6,1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoesten	0,5	0,3
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	11,9	1,4
Braken	7,3	1,9
Misselijkheid	3,9	1,9
Buikpijn	0,1	0,0
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Uitslag	6,3	1,4
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		
Myalgie	3,0	7,1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pyrexie	28,5	10,4
Griepachtige ziekte	10,9	2,9
Prikkelbaarheid	10,9	1,9
Vermoeidheid	3,5	3,5
Roodheid op de injectieplaats	10,0	4,1
Pijn op de injectieplaats	6,1	14,1
Gevoeligheid van de injectieplaats	4,2	14,7
Zwelling van de injectieplaats	3,6	2,2
Verharding van de injectieplaats	1,2	1,9
Jeuk op de injectieplaats	0,6	1,6
Onderzoeken		
Verhoogde leverenzymwaarden	0,5	0,2

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen die gerelateerd zijn aan overdosering gerapporteerd.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten zijn geen gevallen van overdosering gemeld. Onbedoelde toediening van een dosis van 0,5 ml IXIARO bij kinderen in de leeftijd van 1 tot < 3 jaar houdt geen problemen voor de veiligheid in (rubriek 5.1).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: vaccins, virusvaccins, encefalitisvaccins. ATC-code: J07BA02

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van vaccins tegen Japanse encefalitis (JE) is niet helemaal duidelijk. Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat het vaccin het immuunsysteem aanzet tot de aanmaak van antilichamen tegen het Japanse-encefalitisvirus die zeer vaak bescherming bieden. Bij met humane IXIARO-antiseren behandelde muizen werden provocatieonderzoeken uitgevoerd. Uit deze onderzoeken bleek dat vrijwel alle muizen met een plaquereductieneutralisatietest-titer van ten minste 1:10 beschermd waren tegen dodelijke provocatie met het Japanse-encefalitisvirus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn geen prospectieve werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd. De immunogeniciteit van IXIARO werd onderzocht bij ongeveer 3119 gezonde volwassen proefpersonen opgenomen in zeven gerandomiseerde, gecontroleerde en vijf niet-gecontroleerde fase 3-onderzoeken en bij ongeveer 550 gezonde kinderen die in twee gerandomiseerde, gecontroleerde en twee niet-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken werden opgenomen.

Hoofdonderzoek naar immunogeniciteit (volwassenen)

De immunogeniciteit van het vaccin werd beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, voor de waarnemer geblindeerd klinisch fase 3-onderzoek met werkzame controle met 867 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die IXIARO of het in de VS goedgekeurde JEV-vaccin JE-VAX kregen toegediend (op dag 0, 7 en 28 door middel van subcutane injectie). Het co-primaire eindpunt werd gevormd door het seroconversiepercentage (anti-JEV-antilichaamtiter $\geq 1:10$) en de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) op dag 56 zoals vastgesteld door een plaquereductieneutralisatietest (PRNT) voor de hele onderzoekspopulatie.

Op dag 56 was het percentage proefpersonen met seroconversie voor beide behandelgroepen gelijk (96,4% vs. 93,8% voor respectievelijk IXIARO en JE-VAX). De GMT was op dag 56 toegenomen tot respectievelijk 243,6 voor IXIARO en tot 102,0 voor JE-VAX. De met IXIARO geïnduceerde immuunreacties waren niet-inferieur aan die geïnduceerd met JE-VAX (tabel 2).

Tabel 2: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titers van IXIARO en JE-VAX in de per-protocolpopulatie. Titters van anti-JEV-neutraliserende antilichamen werden gemeten tegen de JEV-stam SA₁₄-14-2.

Seroconversiepercentage		
Tijdpunt	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Bezoek 0 (screening)	0	0
Bezoek 3 (dag 28)	54 (197)	86,8 (321)
Bezoek 4 (dag 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrisch gemiddelde titer (d.m.v. plaquereductieneutralisatietest)		
Tijdpunt	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Bezoek 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Bezoek 3 (dag 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Bezoek 4 (dag 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

In dit onderzoek met werkzame controle werd het effect van de leeftijd op de immuunrespons op IXIARO en JE-VAX als een secundair eindpunt beoordeeld door proefpersonen van 50 jaar of ouder (N=262, gemiddelde leeftijd 59,8) te vergelijken met degenen jonger dan 50 jaar (N=605, gemiddelde leeftijd 33,9). Op dag 28 of dag 56 na vaccinatie was er bij personen <50 jaar geen significant verschil tussen het seroconversiepercentage met IXIARO en met JE-VAX ten opzichte van degenen ≥50 jaar. In de groep met JE-VAX waren de geometrisch gemiddelde titers op dag 28 bij proefpersonen <50 jaar significant hoger dan bij degenen ≥50 jaar (80,9 vs. 45,9; p=0,0236), maar op dag 56 werd voor deze behandelgroep geen significant verschil waargenomen. In de groep die IXIARO kreeg toegediend, werden geen significante effecten op de geometrisch gemiddelde titer waargenomen. Op dag 28 of dag 56 werd voor elk van de behandelgroepen geen significant verschil tussen de seroconversiepercentages bij proefpersonen <50 jaar en bij proefpersonen ≥50 jaar waargenomen.

Persistentie van antilichamen (volwassenen)

De persistentie van antilichamen werd geëvalueerd in een niet-gecontroleerd klinisch fase 3-vervolgonderzoek, waarin proefpersonen werden opgenomen die twee centrale onderzoeken hadden voltooid en die ten minste één dosis IXIARO toegediend hadden gekregen. De immunogeniciteit op lange termijn van IXIARO werd beoordeeld in een subset van 181 proefpersonen tot 24 maanden [intent-to-treat-populatie (ITT-populatie)] en bij 152 proefpersonen tot 36 maanden na de eerste vaccinatie met IXIARO.

Percentages proefpersonen met PRNT₅₀ ≥ 1:10 en GMT's bij maand 2, 6, 12, 24 en 36 zijn voor de ITT-populatie samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Percentages proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ en geometrisch gemiddelde titers (GMT's) bij maand 2, 6, 12, 24 en 36 na vaccinatie met IXIARO (ITT-populatie)

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

De waargenomen afname van de GMT's is zoals verwacht en komt goed overeen met gegevens afkomstig van andere geïnactiveerde JE-vaccins.

In een ander open-label, fase 3-vervolgonderzoek is de persistentie van antilichamen tot maximaal 24 maanden na primaire vaccinatie beoordeeld. In totaal werden 116 proefpersonen die het aanbevolen primaire vaccinatieschema van IXIARO hadden gevolgd, opgenomen in dit vervolgonderzoek. Percentages proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ waren 82,8% (95% BI: 74,9; 88,6; N=116) in maand 6 en 58,3% in maand 12 (95% BI: 49,1; 66,9, N=115). In maand 24 had 48,3% (95% BI: 39,4; 57,3, N=116) van de proefpersonen die de aanbevolen primaire immunisatie hadden voltooid nog steeds PRNT_{50} -titers $\geq 1:10$. In maand 24 bedroeg de GMT bij deze proefpersonen 16,2 (95% BI: 13,8; 19,0).

Booster-immunisatie (volwassenen)

In een niet-gecontroleerd, open-label fase 3-onderzoek werd een enkele boosterdosering van 6 microgram (0,5 ml) IXIARO gegeven in maand 15 na primaire immunisatie. Alle 198 behandelde proefpersonen werden opgenomen in de ITT- en veiligheidspopulaties.

Percentages proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ en GMT in de loop van de tijd zijn weergegeven in tabel 4:

Tabel 4: Percentages proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ en GMT, vooraf en in maand 1, 6 en 12 na een enkele boosterdosering van 6 microgram (0,5 ml) die aan proefpersonen werd toegediend in maand 15 na aanbevolen primaire immunisatie met IXIARO (ITT-populatie)

	Percentages proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$		GMT	
		95% BI		95% BI
Pre-booster, Dag 0 (n=198)	69,2%	[62,4%; 75,2%]	22,5	[19,0; 26,7]
Dag 28 (n=198)	100,0%	[98,1%; 100,0%]	900,1	[742,4; 1091,3]
Maand 6 (n=197)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	487,4	[390,7; 608,1]
Maand 12 (n=194)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	361,4	[294,5; 443,5]

Persistentie van antilichamen na booster-immunisatie (volwassenen)

In een niet-gecontroleerde, open-label verlenging van het booster-onderzoek dat hierboven wordt beschreven, werden 67 proefpersonen opgevolgd voor bepaling van titers van JEV-neutraliserende antilichamen ongeveer 6 jaar na een boosterdosering. 96% van de proefpersonen (64/67) had nog steeds beschermende hoeveelheden antilichamen ($\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$), met een GMT van 148 (95%BI: 107; 207). Er werd wiskundige modellering toegepast om de gemiddelde duur van de bescherming te projecteren. Op basis van dit model wordt geschat dat de gemiddelde duur van de bescherming 14 jaar zal bedragen en dat 75% van de gevaccineerden gedurende 10 jaar beschermende hoeveelheden antilichamen ($\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$) zullen houden. Een tweede booster dient daarom gegeven te worden 10 jaar na de eerste boosterdosering, die 1 jaar na de primaire immunisatie wordt toegediend, voorafgaand aan mogelijk blootstelling aan JEV.

Schema voor snelle immunisatie (volwassenen)

De immunogeniciteit van IXIARO, toegediend volgens het snelle vaccinatieschema, werd beoordeeld in een gerandomiseerd, voor de waarnemer geblindeerd fase 3-onderzoek. In totaal kregen 217 proefpersonen in de leeftijd van 18 tot ≤ 65 jaar volgens een schema voor snelle immunisatie op dag 0 en dag 7 IXIARO samen met geïnactiveerd rabiësvaccin (Rabipur) en 56 proefpersonen kregen volgens het conventionele immunisatieschema op dag 0 en dag 28 alleen IXIARO. Het percentage proefpersonen met seroconversie op 7 en 28 dagen na de laatste immunisatie was voor beide schema's ongeveer gelijk. De seroconversiepercentages en de antilichaamtiteren bleven voor beide schema's eveneens vergelijkbaar hoog tot 12 maanden na de eerste immunisatie (tabel 5).

Het snelle schema werd getest bij gelijktijdige toediening van IXIARO en Rabipur, maar kan ook worden gebruikt voor toediening van alleen IXIARO, aangezien er geen interferentie tussen de immuunresponsen op de twee vaccins is waargenomen (zie rubriek 4.5).

Tabel 5: Seroconversiepercentages en GMT's voor anti-JEV-neutraliserende antilichamen op dag 0, 14, 21, 35, 56 en 365 na immunisatie met IXIARO en geïnactiveerd rabiësvaccin volgens een snel schema en alleen IXIARO volgens een conventioneel schema (per-protocolpopulatie)

	Seroconversiepercentage (percentage proefpersonen met PRNT ₅₀ $\geq$ 1:10)		GMT (plaquereductieneutralisatietest)	
	Snel schema % (n/N)	Conventioneel schema % (n/N)	Snel schema (N)	Conventioneel schema (N)
Vaccinatieschema	IXIARO Dag 0,7 Rabipur Dag 0,3,7	IXIARO Dag 0,28 -	IXIARO Dag 0,7 Rabipur Dag 0,3,7	IXIARO Dag 0, 28 -
Dag 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dag 14	99 (206/209)	n.v.t.	715 (209)	n.v.t.
Dag 21	100 (207/208)	n.v.t.	1255 (208)	n.v.t.
Dag 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dag 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dag 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

n.v.t. = niet van toepassing

Onvolledige primaire immunisatie (volwassenen)

De immunogeniciteit van booster doses is ook beoordeeld in het onderzoek naar persistentie van immuniteit na verschillende primaire immunisatieschema's (2 x 6 microgram: N=116, 1 x 12 microgram: N=116 of 1 x 6 microgram: N=117). Een enkele booster dosis van 6 microgram (0,5 ml) werd 11 of 23 maanden na de eerste dosis toegediend aan proefpersonen bij wie was vastgesteld dat ze in maand 6 en/of maand 12 na de primaire immunisatie seronegatief waren (PRNT₅₀-titers < 1:10). De resultaten geven aan dat de tweede injectie van de primaire immunisatiereeks tot 11 maanden na de eerste dosis kan worden gegeven. De immuunresponsen op verdere doses op verschillende tijdstippen na volledige of onvolledige primaire immunisatie worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: SCR en GMT, vier weken na een enkele boosterdosering van 6 microgram, toegediend aan proefpersonen met een $\text{PRNT}_{50} < 1:10$ ($\text{PRNT}_{50} < 1:10$ betekent dat een proefpersoon niet meer beschermd is) in maand 11 of maand 23 na aanbevolen primaire immunisatie (2 x 6 microgram) of onvolledige primaire immunisatie (1 x 6 microgram) met IXIARO (ITT-populatie)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% BI]
Booster na aanbevolen primaire immunisatie (2 x 6 microgram)				
Booster in maand 11	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Booster in maand 23	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Tweede dosis na onvolledige primaire immunisatie (1 x 6 microgram)				
Tweede dosis in maand 11	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Tweede dosis in maand 23	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Gelijktijdig gebruik (volwassenen)

Gelijktijdige toediening van IXIARO en geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin (HAV-vaccin) (HAVRIX 1440)

Gelijktijdig gebruik van IXIARO met geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin (HAV-vaccin) (HAVRIX 1440) is in één klinisch onderzoek beoordeeld. Er was geen sprake van interferentie met de immuunrespons op respectievelijk het JE-virus en HAV. Gelijktijdige toediening van IXIARO en geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin bleek niet-inferieur te zijn aan enkelvoudige vaccinaties ten aanzien van de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) van anti-JEV-neutraliserend antilichaam en HAV-antilichaam en wat betreft de seroconversiepercentages (tabel 7).

Tabel 7: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer van anti-JEV-neutraliserend antilichaam op dag 56 en seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor HAV-antilichaam op dag 28 in de per-protocolpopulatie

Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor anti-JEV-neutraliserend antilichaam op dag 56			
	% met SCR	GMT	95%-betrouwbaarheidsinterval
Groep C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Groep A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Percentages seroconversie en geometrisch gemiddelde titer voor HAV-antilichaam op dag 28			
	% met SCR	GMT	95%-betrouwbaarheidsinterval
Groep C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Groep B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Gelijktijdige toediening van IXIARO en geïnactiveerd rabiësvaccin (Rabipur):

In een voor de waarnemer geblindeerd fase 3-onderzoek werd gelijktijdige toediening van IXIARO en Rabipur onderzocht bij volwassenen in de leeftijd van 18 tot ≤ 65 jaar in vergelijking met respectieve enkelvoudige vaccinaties volgens een conventioneel schema. Er werd geen interferentie waargenomen met betrekking tot de geometrisch gemiddelde titer (GMT) en de seroconversiepercentages voor anti-JEV-neutraliserende antilichamen (tabel 8). Ook was er geen interferentie met de immuunrespons op Rabipur.

Tabel 8: Seroconversiepercentages (percentage proefpersonen met $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$) en GMT's (plaquereductieneutralisatietest) voor anti-JEV-neutraliserende antilichamen na toediening van IXIARO en Rabipur volgens een conventioneel schema, per-protocolpopulatie

Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor JEV-neutraliserend antilichaam op dag 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95%-betrouwbaarheidsinterval] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Vaccinatieschema's: IXIARO: dag 0/28, Rabipur: dag 0/7/28.

Immunogeniciteit bij ouderen (> 65 jaar)

De immunogeniciteit van IXIARO werd beoordeeld in een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek met 200 gezonde ouderen in de leeftijd van > 65 tot 83 jaar, waaronder proefpersonen met stabiele onderliggende aandoeningen zoals hypercholesterolemie, hypertensie, cardiovasculaire ziekte of niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus. JEV-neutraliserende antilichamen werden bepaald op 42 dagen na de tweede dosis van de primaire reeks (dag 70). Ouderen hebben een lagere immuunrespons op vaccinatie in vergelijking met jongere volwassenen of kinderen, voor wat betreft seroconversiepercentages (percentage proefpersonen met PRNT_{50} titer $\geq 1:10$) en geometrische gemiddelde titers (tabel 9).

Tabel 9: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer van JEV-neutraliserend antilichaam op dag 70 in de intent-to-treat-populatie, voor de gehele onderzoekspopulatie en gestratificeerd naar leeftijd

Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor JEV-neutraliserend antilichaam op dag 70				
	n / N	SCR	GMT	95%-betrouwbaarheidsinterval
Totale onderzoekspopulatie	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Leeftijdsgroep >65 - <75 jaar	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Leeftijdsgroep ≥ 75 jaar	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Pediatrische patiënten

In een fase 2-onderzoek met gezonde Indiase peuters in de leeftijd van ≥ 1 jaar tot < 3 jaar werden 24 kinderen gevaccineerd met 0,25 ml IXIARO (de toegelaten dosis voor deze leeftijdsgroep) en 24 kinderen kregen de dosis van 0,5 ml van volwassenen. Gegevens zijn beperkt, maar bij deze leeftijdsgroep waren er geen verschillen in het veiligheidsprofiel tussen de dosis van 0,25 ml en de dosis van 0,5 ml.

Immunogeniciteit en veiligheid van IXIARO bij kinderen en adolescenten van een JEV-endemisch land

De veiligheid en immunogeniciteit van IXIARO werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek dat in de Filippijnen werd uitgevoerd, waar JEV endemisch is. Het veiligheidsprofiel van IXIARO werd vergeleken met de controle vaccins Havrix (hepatitis A-vaccin, preparaat voor kinderen 720 ELISA-eenheden/0,5 ml) en Prevenar (7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin [difterie CRM₁₉₇-proteïne]).

De immunogeniciteit werd geëvalueerd in een subgroep van de onderzoekspopulatie en bestond uit de bepaling van het seroconversiepercentage (SCR), gedefinieerd als JEV-neutraliserende antilichaamtiter $\geq 1:10$, het aantal proefpersonen dat minstens een viervoudige toename bereikte voor antilichaamtiters en de geometrisch gemiddelde titer (GMT) op dag 56 en in maand 7, volgens dosis en volgens leeftijdsgroep. De immuunresponsen die IXIARO opwekte, worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Seroconversiepercentages, percentages proefpersonen met minstens een 4-voudige toename van JEV-neutraliserende antilichaamtiters en geometrisch gemiddelde titers bij aanvang, op dag 56 en in maand 7, gestratificeerd volgens leeftijdsgroep, intention to treat-populatie

Vaccindosis	0,25 ml			0,5 ml	
Leeftijdsgroep	2 maanden – < 6 maanden	6 maanden – < 12 maanden	1 jaar – < 3 jaar	3 jaar – < 12 jaar	12 jaar – < 18 jaar
Seroconversiepercentages % (n/N)					
Vóór vaccinatie	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Dag 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Maand 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Aantal proefpersonen die een ≥ 4 -voudige toename van JEV-antilichaamtiters bereikte % (n/N)					
Dag 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Maand 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrisch gemiddelde titer (N)					
Vóór vaccinatie	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Dag 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Maand 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Negatieve titers vóór vaccinatie werden beschouwd als 5.

In de volledige onderzoekspopulatie werden veiligheid en verdraagbaarheid geëvalueerd. De eerste zeven dagen na elke vaccinatie noteerden de ouders of proefpersonen de bijwerkingen op een dagboekkaart. De ouders of proefpersonen werd gevraagd naar eventuele ongewenste bijwerkingen op de dag van de tweede vaccinatie en tijdens de bezoeken die ze aflegden en die bestonden uit een lichamelijk onderzoek 28 dagen (dag 56) en 6 maanden (maand 7) na de tweede dosis. Het veiligheidsprofiel van IXIARO was vergelijkbaar met dat van Havrix of Prevenar.

Persistentie van antilichamen en booster dosis bij kinderen en adolescenten uit een JEV-endemisch land

De persistentie van JEV-neutraliserende antilichamen na primaire immunisatie en de veiligheid en immunogeniciteit van een booster dosis van IXIARO 12 maanden na primaire immunisatie werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd in de Filippijnen, waar JEV endemisch is (300 kinderen, gemiddelde leeftijd 5,3 jaar, bereik 1,2 – 17,3 jaar). 150 kinderen werden opgevolgd gedurende drie jaar zonder booster, nog eens 150 kinderen kregen na 1 jaar een booster (0,25 ml voor kinderen in de leeftijd < 3 jaar op het moment van de booster, 0,5 ml voor kinderen in de leeftijd van 3 jaar en ouder) en werden opgevolgd gedurende de resterende twee jaar. Serobeschermingspercentages (SPR), gedefinieerd als neutraliserende antilichaamtiter $\geq 1:10$, en

geometrisch gemiddelde titers (GMT's) worden weergegeven in tabel 11. De boosterdosering leidde tot een duidelijke stijging in GMT's en het serobeschermingspercentage bleef twee jaar na de booster op 100%.

Table 11: Serobeschermingspercentages en geometrisch gemiddelde titers met en zonder een booster van IXIARO in Maand 12, 13, 24 en 36, intent-to-treat-populatie

	Zonder booster N = 150		Boosterdosering 12 maanden na primaire immunisatie N = 149	
Tijdstip na primaire immunisatie			Boosterdosering van 0,25 ml N=81	Boosterdosering van 0,5 ml N=67
		Serobeschermingspercentage % (n/N)		
Maand 12	89,9 (134/149)		97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Maand 13	n.b.		100 (81/81)	100,0 (67/67)
Maand 24	89,0 (130/146)		100 (80/80)	100,0 (67/67)
Maand 36	90,1 (128/142)		100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
		Geometrisch gemiddelde titer		
Maand 12	46		67	40
Maand 13	n.b.		2911	1366
Maand 24	50		572	302
Maand 36	59		427	280

n.b. = niet beschikbaar

Immunogeniciteit en veiligheid bij kinderen en adolescenten van niet-endemische landen

De veiligheid en immunogeniciteit van IXIARO werden geëvalueerd in een niet-gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek dat in de Verenigde Staten, Europa en Australië werd uitgevoerd bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die van plan waren om naar JEV-endemische gebieden te reizen. Kinderen en adolescenten in de leeftijd van ≥ 3 tot < 18 jaar kregen twee vaccindoses van 0,5 ml en kinderen in de leeftijd van ≥ 2 maanden tot < 3 jaar kregen twee vaccindoses van 0,25 ml op dag 0 en dag 28 met een intramusculaire injectie. Er werden immunogeniciteitsgegevens geëvalueerd bij 64 proefpersonen. De SCR's en GMT's worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 12: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer van JEV-neutraliserend antilichaam volgens vaccindosis en leeftijdsgroep. Intention to treat-populatie

	Dosis IXIARO	Tijdpunt	SCR n / N	GMT	95% betrouwbaar- heidsinterval
Leeftijdsgroep ≥ 2 maanden tot < 3 jaar	0,25 ml	Dag 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Maand 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3 214 485,7
Leeftijdsgroep ≥ 3 jaar tot < 18 jaar	0,5 ml	Dag 56	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Maand 7	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Persistentie van antilichamen bij kinderen en adolescenten uit niet-endemische landen

Persistentie van antilichamen werd gedurende drie jaar na de primaire vaccinatie met Ixiaro geëvalueerd in een niet-gecontroleerd, open-label follow-up klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd in de Verenigde Staten, Europa en Australië. Langetermijngegevens over immunogeniciteit werden geëvalueerd bij 23 kinderen (gemiddelde leeftijd 14,3 jaar, bereik 3 - 18 jaar). De SPR's en GMT's worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Serobeschermingspercentage en geometrisch gemiddelde titer van JEV-neutraliserende antilichamen per vaccindosis en leeftijdsgroep. Intent-to-treat-populatie

	Serobeschermingspercentage (percentage proefpersonen met PRNT ₅₀ $\geq$ 1:10) % (n/N)		Geometrisch gemiddelde titer (plaquereductieneutralisatietest) GMT [95%BI]	
	Na primaire immunisatie met dosis van 0,25 ml	Na primaire immunisatie met dosis van 0,5 ml	Na primaire immunisatie met dosis van 0,25 ml	Na primaire immunisatie met dosis van 0,5 ml
Maand 12	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Maand 24	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.b.]	75 [46; 124]
Maand 36	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.b.]	61 [35; 106]

n.b. 95%-betrouwbaarheidsinterval kon niet worden vastgesteld (gegevens van één enkele proefpersoon)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens inzake toxiciteit zijn beperkt.

In een onderzoek naar reproductie en pre/postnatale toxiciteit werden geen aan het vaccin gerelateerde effecten gesignaleerd op de voortplanting, het foetale gewicht, de overleving en ontwikkeling van de jongen.

In de groep die 2 doses kreeg toegediend, werd echter onvolledige ossificatie van delen van het skelet waargenomen, maar niet in de groep met 3 doses. Het is op dit moment moeilijk te verklaren of dit verschijnsel aan de behandeling gerelateerd is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fosfaatgebufferde fysiologische zoutoplossing bestaande uit:

Natriumchloride
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Dinatriumwaterstoffosfaat
Water voor injecties

Zie rubriek 2 voor het adjuvans.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (type 1-glas) met een zuigerstop (chloorbutylelastomeer).
Verpakking van 1 injectiespuit met of zonder afzonderlijke naald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde injectiespuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd en mag bij maximaal één persoon worden gebruikt. De voorgevulde injectiespuit is gebruiksklaar. Als er geen naald is meegeleverd, moet een steriele naald worden gebruikt.

Niet gebruiken als de folie van de blisterverpakking niet intact is of als de verpakking beschadigd is.

Bij bewaren kan een fijn witte neerslag met een helder kleurloos supernatant zichtbaar zijn.
Vóór gebruik dient de injectiespuit goed te worden geschud zodat een witte, troebele, homogene suspensie ontstaat. Niet toedienen als er na het schudden nog deeltjes te zien zijn of verkleuring wordt waargenomen, of als de injectiespuit fysiek beschadigd lijkt te zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Informatie over de toediening van een dosis van 0,5 ml IXIARO aan personen in de leeftijd van 3 jaar en ouder

Voor toediening van de volledige dosis van 0,5 ml moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de punt van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de punt af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.

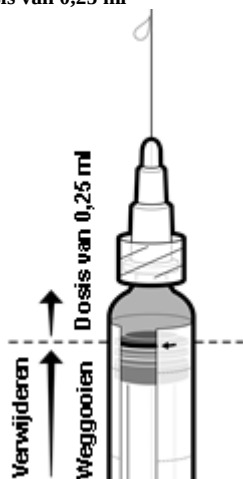
Informatie over de bereiding van een dosis van 0,25 ml IXIARO voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar

Voor toediening van een dosis van 0,25 ml bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de punt van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de punt af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.
4. Houd de injectiespuit rechtop.
5. Duw de plunjerstop tot aan de rand van de rode lijn op de cilinder van de injectiespuit, aangeduid met een rood pijltje (zie afbeelding 1)*, om het overtollige volume te verwijderen.
6. Bevestig een nieuwe steriele naald voordat u de rest van het volume injecteert.

* Als u de plunjerstop voorbij de rode lijn hebt geduwd, is het niet zeker dat er nog een dosis van 0,25 ml is en moet een nieuwe injectiespuit worden gebruikt.

Afbeelding 1: Klaar maken voor toediening van een dosis van 0,25 ml



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2009

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Wenen
Oostenrijk

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

Officiële vrijgifte van de batch

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG en amendementen, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-aanpassing wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IXIARO suspensie voor injectie
Japanse-encefalitisvaccin (geïnactiveerd, geadsorbeerd)
Presentatie voor volwassenen, adolescenten en kinderen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,5 ml) IXIARO bevat:
6 AU (antigeen-eenheden, overeenkomend met een sterkte van ≤ 460 ng ED₅₀) van geïnactiveerd Japanse-encefalitisvirus stam SA₁₄-14-2 (geproduceerd in Vero-cellen) geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd (ongeveer 0,25 mg Al³⁺).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Fosfaatgebufferde oplossing bestaande uit natriumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie.
0,5 ml enkelvoudige dosis in een voorgevulde injectiespuit.
0,5 ml enkelvoudige dosis in een voorgevulde injectiespuit + 1 naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculaire (IM) toediening.
Schudden om een gelijkmatig verdeelde suspensie te verkrijgen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet intravasculair injecteren.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

Vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer} >

<Niet van toepassing.>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Folie voor blisterverpakking

Blanco witte folie zonder gedrukte informatie.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
Etiket voorgevulde injectiespuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

IXIARO suspensie voor injectie
Japanse-encefalitisvaccin
Intramusculaire (IM) toediening

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis, 0,5 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast
Niet in de vriezer bewaren

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

IXIARO suspensie voor injectie

Japanse-encefalitisvaccin (geïnactiveerd, geadsorbeerd)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit vaccin toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u of uw kind hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u en/of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u en/of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u en/of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IXIARO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u en/of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u en/of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IXIARO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IXIARO is een vaccin tegen het Japanse-encefalitisvirus.

Door het vaccin zorgt het lichaam zelf voor bescherming (het produceert antilichamen) tegen deze ziekte.

IXIARO wordt gebruikt om infectie met het Japanse-encefalitisvirus (JEV) te voorkomen. Dit virus komt voornamelijk voor in Azië en wordt op de mens overgedragen door muggen die een geïnfecteerd dier (zoals varkens) hebben gebeten. Bij veel geïnfecteerde mensen ontstaan lichte of helemaal geen verschijnselen. Bij mensen die ernstig ziek worden, begint JE meestal als een griepachtige ziekte, met koorts, koude rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken. In het vroege stadium van de ziekte komen ook verwardheid en rusteloosheid voor.

IXIARO mag alleen worden toegediend aan volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en baby's in de leeftijd van 2 maanden en ouder die naar landen reizen waar JE endemisch is of die beroepsmatig een risico lopen.

2. Wanneer mag u en/of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u en/of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?

- U bent en/of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als zich bij u en/of uw kind na toediening van een eerdere dosis IXIARO een allergische reactie heeft voorgedaan. Tekenen van een allergische reactie zijn onder meer een jeukende huiduitslag, kortademigheid en zwelling van gezicht en tong.
- Als u en/of uw kind ziek bent/is en hoge koorts heeft. In dit geval stelt uw arts de vaccinatie uit.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

IXIARO mag niet in een bloedvat worden ingespoten.

De primaire immunisatie moet ten minste één week voorafgaand aan mogelijke blootstelling aan JEV zijn afgerond.

Informeer uw arts:

- Als zich bij u en/of uw kind na eerdere toediening van een vaccin gezondheidsproblemen hebben voorgedaan.
- Als u en/of uw kind weet dat u andere allergieën heeft.
- Als u een stollingsstoornis (een ziekte waardoor u en/of uw kind meer bloedt dan normaal) heeft of een lager aantal bloedplaatjes waardoor het risico van bloeding of bloeduitstorting toeneemt (trombocytopenie).
- Als uw kind jonger is dan 2 maanden, omdat IXIARO niet is onderzocht bij baby's jonger dan 2 maanden.
- Als het afweersysteem van u of uw kind niet goed functioneert (immunodeficiëntie) of als u en/of uw kind geneesmiddelen inneemt die uw afweersysteem aantasten (zoals het geneesmiddel cortison of een middel tegen kanker).

Uw arts bespreekt met u de mogelijke risico's en voordelen van toediening van IXIARO.

Denk er aan dat:

- IXIARO de ziekte waartegen het beschermt, niet kan veroorzaken.
- IXIARO niet beschermt tegen infecties die door andere virussen dan het Japanse-encefalitisvirus worden veroorzaakt.
- Zoals met elk ander vaccin is het mogelijk dat vaccinatie met IXIARO misschien niet in alle gevallen leidt tot bescherming.
- U ook na toediening van IXIARO de juiste voorzorgen moet nemen voor u en voor uw kind om muggenbeten te voorkomen (de juiste kleding, gebruik van insectenwerende middelen en muskietennetten).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Uit onderzoeken bij mensen die werden uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen (klinische onderzoeken), is gebleken dat IXIARO tegelijk met het hepatitis-A-vaccin en het rabiësvaccin kan worden toegediend.

Gebruikt u en/of uw kind naast IXIARO nog andere geneesmiddelen, heeft u en/of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u en/of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen of als onlangs aan u en/of uw kind een ander vaccin is toegediend.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er bestaan beperkte gegevens afkomstig van toepassing van IXIARO bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Uit voorzorg moet het gebruik van IXIARO tijdens zwangerschap of borstvoeding worden gemeden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit vaccin toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

IXIARO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

IXIARO bevat kalium en natrium

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per enkele dosering van 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij' en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per enkele dosering van 0,5 ml, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'. Dit product kan sporen van residueel natriummetabisulfiet bevatten, wat onder de detectielimiet ligt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De gebruikelijke dosering voor volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen in de leeftijd van 3 jaar en ouder is in totaal 2 injecties van elk 0,5 ml:

- de eerste injectie op dag 0,
- de tweede injectie 28 dagen na de eerste injectie (dag 28).

Volwassenen in de leeftijd van 18 tot ≤ 65 jaar kunnen ook als volgt worden gevaccineerd:

- de eerste injectie op dag 0
- de tweede injectie 7 dagen na de eerste injectie (dag 7).

Baby's en kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar

De gebruikelijke dosering voor baby's en kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar is in totaal 2 injecties van elk 0,25 ml:

- de eerste injectie op dag 0
- de tweede injectie 28 dagen na de eerste injectie (dag 28).

Zie achteraan deze bijsluiter voor instructies over de bereiding van een dosis van 0,25 ml.

Zorg ervoor dat u en/of uw kind de hele vaccinatieluur van twee injecties afmaakt. De tweede injectie moet uiterlijk één week voor het risico op blootstelling aan het JE-virus worden toegediend. Als u en/of uw kind de luur niet afmaakt, bent u en/of is uw kind mogelijk niet volledig tegen de ziekte beschermd.

Voor volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's in de leeftijd van 1 jaar of ouder kan er binnen het tweede jaar (d.w.z. 12 – 24 maanden) na de eerste injectie van de aanbevolen primaire immunisatie een herhalingsinjectie worden gegeven. Voor volwassenen kan 10 jaar na de eerste herhalingsinjectie een tweede herhalingsinjectie worden gegeven. Voor ouderen (> 65 jaar) kan de eerste herhalings-injectie eerder worden gegeven. Uw arts zal beslissen of herhalingsinjecties nodig zijn en wanneer deze moeten worden gegeven.

Toediening

IXIARO wordt door uw arts of een verpleegkundige in de bovenarmspier (deltaspier) bij u of uw kind ingespoten. Het mag niet in een bloedvat worden ingespoten. In het geval dat bij u en/of uw kind sprake is van een stollingsstoornis, kan uw arts het vaccin onder de huid (subcutaan) toedienen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u vergeten bent IxiARO te laten toedienen

Als u en/of uw kind een geplande injectie vergeet, overleg dan met uw arts en maak een nieuwe afspraak voor de tweede injectie. Zonder de tweede injectie bent u en/of is uw kind niet volledig beschermd tegen de ziekte. Er zijn gegevens waaruit blijkt dat de tweede injectie tot 11 maanden na de eerste kan worden gegeven.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste van de hieronder genoemde bijwerkingen zijn tijdens klinische onderzoeken waargenomen. Ze doen zich meestal voor binnen de eerste drie dagen na vaccinatie, zijn doorgaans licht en verdwijnen binnen enkele dagen.

Zeér vaak (treffen meer dan 1 op de 10 gebruikers):

hoofdpijn, spierpijn, pijn op de injectieplaats, gevoeligheid van de injectieplaats, vermoeidheid

Vaak (treffen 1 tot 10 gebruikers op de 100):

misselijkheid, griepachtige ziekte, koorts, andere reacties op de injectieplaats (bijv. roodheid, verharding, zwelling, jeuk)

Soms (treffen 1 tot 10 gebruikers op de 1.000):

braken, huiduitslag, veranderingen in de lymfeknopen, migraine (bonzende hoofdpijn, vaak gepaard gaand met misselijkheid en braken en gevoeligheid voor licht), duizeligheid, draaiduizeligheid, diarree, buikpijn, overmatig zweten, jeuk, koude rillingen, algemeen onwel voelen, stijfheid van skeletspieren, gewrichtspijn, zwakte, afwijkende laboratoriumuitslagen van levertests (verhoogde leverenzymwaarden)

Zelden (treffen 1 tot 10 gebruikers op de 10.000):

hartkloppingen, snelle hartslag, moeite met ademen, ongewone gevoeligheid van de huid (bijvoorbeeld spelden- en naaldprikken), netelroos, rode huid, pijn in armen of benen, te weinig bloedplaatjes, ontsteking van zenuwen, zwelling van ledemaat en zwelling van enkels, smaakstoornissen, zwelling van ooglid, flauwvallen

Bijkomende bijwerkingen bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar

Bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar zijn de volgende bijwerkingen vaker waargenomen dan bij kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot < 12 jaar, jongeren tot 18 jaar en volwassenen:

Zeer vaak: koorts (28,9%), diarree (11,8%), griepachtige ziekte (11,2%), prikkelbaarheid (11,0%)

Vaak: verminderde eetlust, braken, huiduitslag

Soms: hoesten

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).**

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren. Als het vaccin bevroren is geweest, mag het niet meer worden gebruikt.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u en/of uw kind niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

1 dosis (0,5 ml) IXIARO bevat:

Japanse-encefalitisvirus stam SA₁₄₋₁₄₋₂ (geïnactiveerd)^{1,2} 6 AU³

overeenkomend met een sterkte van ≤ 460 ng ED₅₀

¹ geproduceerd in Vero-cellen

² geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd (ongeveer 0,25 milligram Al³⁺)

³ antigeen-eenheden

Aluminiumhydroxide is als adjuvans aan dit vaccin toegevoegd.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, water voor injecties.

Hoe ziet IXIARO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IXIARO is een suspensie voor injectie (0,5 ml in een glazen injectiespuit met of zonder afzonderlijke naald, verpakking van 1).

IXIARO is een witte en enigszins melkachtige steriele suspensie, die bij schudden homogeen wordt.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wenen

Oostenrijk

E-mail: infoixiaro@valneva.com

Fabrikant:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wenen

Oostenrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen via het volgende e-mailadres:

infoixiaro@valneva.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De voorgevulde injectiespuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd en mag bij maximaal één persoon worden gebruikt. De voorgevulde injectiespuit is gebruiksklaar. Als er geen naald is meegeleverd, moet een steriele naald worden gebruikt.

Niet gebruiken als de folie van de blisterverpakking niet intact is of als de verpakking beschadigd is.

Bij bewaren kan een fijn witte neerslag met een helder kleurloos supernatant zichtbaar zijn.

Vóór gebruik dient de injectiespuit goed te worden geschud zodat een witte, troebele, homogene suspensie ontstaat. Niet toedienen als er na het schudden nog deeltjes te zien zijn of verkleuring wordt waargenomen, of als de injectiespuit fysiek beschadigd lijkt te zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Informatie over de toediening van een dosis van 0,5 ml IXIARO aan personen in de leeftijd van 3 jaar en ouder

Voor toediening van de volledige dosis van 0,5 ml moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

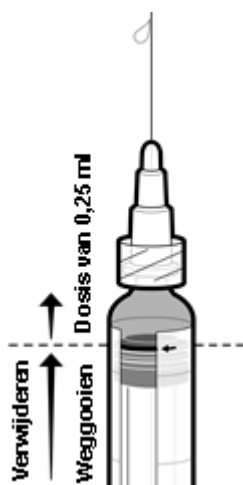
1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de tip van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de tip af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.

Informatie over de bereiding van eens dosis van 0,25 ml IXIARO voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar

Voor toediening van een dosis van 0,25 ml bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de tip van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de tip af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.
4. Houd de injectiespuit rechtop.
5. Duw de plunjerstop tot aan de rand van de rode lijn op de cilinder van de injectiespuit, aangeduid met een rood pijltje (zie afbeelding 1)*, om het overtollige volume te verwijderen.
6. Bevestig een nieuwe steriele naald voordat u de rest van het volume injecteert.

* Als u de plunjerstop voorbij de rode lijn hebt geduwd, is het niet zeker dat er nog een dosis van 0,25 ml is en moet een nieuwe injectiespuit worden gebruikt.



Afbeelding 1: Klaar maken voor toediening van een dosis van 0,25 ml