

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IXIARO suspensão injetável
Vacina contra a encefalite japonesa (inativada, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) de IXIARO contém:

Estirpe SA₁₄-14-2 (inativada) do vírus da encefalite japonesa^{1,2} 6 AU³
correspondentes a uma potência de ≤ 460 ng de DE₅₀

¹ produzida em células Vero

² adsorvida em hidróxido de alumínio, hidratado (aproximadamente 0,25 miligramas Al³⁺)

³ unidades de antigénio

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose única de 0,5 ml, ou seja, está essencialmente "isento de potássio", e menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose única de 0,5 ml, isto é, está essencialmente "isento de sódio". Este medicamento pode conter vestígios de metabissulfito de sódio residual abaixo do limite de deteção.

A solução salina com tampão de fosfato 0,0067 M (em PO₄) possui a seguinte composição salina:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Líquido transparente com um precipitado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

IXIARO é indicado para a imunização ativa contra a encefalite japonesa em adultos, adolescentes, crianças e bebés a partir dos 2 meses.

IXIARO deve ser considerado para utilização nos indivíduos em risco de exposição devido a viagem ou à sua atividade profissional.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (18 a ≤ 65 anos de idade)

A série de vacinação primária é constituída por duas doses separadas de 0,5 ml cada uma, de acordo com o seguinte esquema convencional:

Primeira dose no Dia 0.

Segunda dose: 28 dias após a primeira dose.

Esquema rápido

Os adultos com idades compreendidas entre 18 e ≤ 65 anos podem ser vacinados com um esquema rápido da forma que se segue:

Primeira dose no Dia 0.

Segunda dose: 7 dias após a primeira dose.

Em qualquer um dos esquemas de vacinação, a imunização primária deve ser concluída pelo menos uma semana antes da exposição potencial ao vírus da encefalite japonesa (VEJ) (ver secção 4.4).

Recomenda-se que quem receba a primeira dose de IXIARO termine o regime de vacinação primário de 2 doses com IXIARO.

Caso não se conclua a imunização primária de duas injeções, poderá não ser obtida uma proteção completa contra a doença. Existem dados que indicam que uma segunda injeção administrada até 11 meses depois da primeira dose se associa a taxas de seroconversão elevadas (ver secção 5.1).

Dose de Reforço

Deve administrar-se uma dose de reforço (terceira dose) no segundo ano (ou seja, 12 a 24 meses) depois da imunização primária, antes da potencial reexposição ao VEJ.

Os indivíduos em risco permanente para contrair encefalite japonesa (técnicos de laboratório ou indivíduos que residem em zonas endémicas) devem receber uma injeção de reforço no mês 12 depois da imunização primária (ver secção 5.1).

Os dados de seroproteção a longo prazo resultantes de uma primeira dose de reforço administrada entre 12 a 24 meses após a imunização primária indicam ser necessário administrar uma segunda dose de reforço 10 anos após a primeira dose de reforço, antes da exposição potencial ao VEJ.

Idosos (>65 anos de idade)

A série de vacinação primária é constituída por duas doses separadas de 0,5 ml cada uma, de acordo com o seguinte esquema convencional:

Primeira dose no Dia 0.

Segunda dose: 28 dias após a primeira dose.

A imunização primária deve ser concluída pelo menos uma semana antes da exposição potencial ao vírus da encefalite japonesa (VEJ) (ver secção 4.4).

Recomenda-se que quem receba a primeira dose de IXIARO termine o regime de vacinação primário de 2 doses com IXIARO.

Caso não se conclua a imunização primária de duas injeções, poderá não ser obtida uma proteção completa contra a doença. Existem dados que indicam que uma segunda injeção administrada até 11 meses depois da primeira dose se associa a taxas de seroconversão elevadas (ver secção 5.1).

Dose de reforço

À semelhança de várias vacinas, a resposta imunitária em idosos a IXIARO é inferior relativamente a adultos mais jovens. A duração da proteção é incerta em idosos, pelo que deve ser considerada uma dose de reforço (terceira dose) antes de uma nova exposição ao vírus da EJ. A seroproteção a longo-prazo após uma dose de reforço não é conhecida.

População pediátrica

Crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 3 e 18 anos de idade

A série de vacinação primária consiste em duas doses separadas de 0,5 ml, de acordo com o seguinte calendário:

Primeira dose no Dia 0.

Segunda dose: 28 dias após a primeira dose.

Crianças com idades compreendidas entre 2 meses e 3 anos de idade

A vacinação primária consiste em duas doses separadas de 0,25 ml, de acordo com o seguinte calendário:
Primeira dose no Dia 0.
Segunda dose: 28 dias após a primeira dose.

Consultar a secção 6.6 para obter instruções sobre como preparar a dose de 0,25 ml para crianças com idades entre 2 meses e 3 anos.

Recomenda-se que os vacinados que receberam a primeira dose de IXIARO completem a 2ª dose do regime de vacinação primária com IXIARO.

Dose de reforço (Crianças e adolescentes)

Deve administrar-se uma dose de reforço (terceira dose) no segundo ano (ou seja, 12 a 24 meses) depois da imunização primária, antes da potencial exposição ao VEJ.

As crianças e adolescentes em risco permanente de contrair encefalite japonesa (que residem em zonas endémicas) devem receber uma injeção de reforço no mês 12 depois da imunização primária (ver secção 5.1).

As crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 3 e 18 anos de idade devem receber uma dose de reforço única de 0,5 ml.

As crianças com idades compreendidas entre 14 meses e 3 anos de idade devem receber uma dose de reforço única de 0,25 ml.

Consultar a secção 6.6 para obter instruções sobre como preparar a dose de 0,25 ml para crianças com idades entre 2 meses e 3 anos.

Não foram gerados dados de seroproteção a longo-prazo para lá de dois anos resultantes de um primeiro reforço administrado 1 ano após a imunização primária em crianças.

Crianças com menos de 2 meses de idade

A segurança e a eficácia de IXIARO não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 2 meses. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular no músculo deltoide. Nas crianças, pode ser usada a zona ântero-lateral da coxa como local da injeção. IXIARO nunca deve ser injetada por via intravascular. Quando IXIARO é administrado de forma concomitante com outras vacinas injetáveis, estas devem ser administradas em seringas individuais e em lados opostos.

Excecionalmente, IXIARO pode também ser administrado por via subcutânea a doentes com trombocitopenia ou doenças hemorrágicas, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia após uma administração intramuscular. A administração subcutânea pode levar a uma resposta subótima à vacina (ver secção 4.4). Contudo, é necessário ter em conta que não existem dados de eficácia clínica que corroborem a administração pela via subcutânea.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou aos resíduos de sulfato de protamina, formaldeído, albumina de soro bovino, ADN das células do hospedeiro, metabissulfito de sódio (ver secção 2), proteína das células do hospedeiro.

Os indivíduos que apresentem reações de hipersensibilidade depois de receberem a primeira dose da vacina não devem receber a segunda dose.

A administração tem de ser adiada nas pessoas com estados febris graves agudos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade de produtos medicinais biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

Tal como sucede com todas as vacinas injetáveis, deve estar sempre disponível supervisão e tratamento médicos adequados para tratar casos raros de reações anafiláticas após a administração da vacina. IXIARO não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular.

Tal como sucede com qualquer outra vacina, a vacinação com IXIARO pode não resultar em proteção em todos os casos.

IXIARO não confere proteção contra a encefalite causada por outros microrganismos.

Tal como outras injeções intramusculares, esta vacina não deve ser administrada por via intramuscular a pessoas com trombocitopenia, hemofilia ou outras doenças hemorrágicas (ver secção 4.2).

Nos adultos, observou-se uma taxa de seroconversão de 29,4% dez dias após a primeira vacinação por via intramuscular e de 97,3% uma semana após a segunda vacinação por via intramuscular no esquema de vacinação convencional. Após a imunização com o esquema rápido, observou-se uma taxa de seroconversão de 99% sete dias após a segunda vacinação por via intramuscular. Consequentemente, a imunização primária deve ser concluída pelo menos uma semana antes da exposição potencial ao vírus da encefalite japonesa (VEJ).

A proteção contra a encefalite japonesa não está garantida até que seja administrada a segunda dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Administração concomitante de IXIARO com outras vacinas:

A administração concomitante de IXIARO com a vacina inativada da hepatite A e com a vacina inativada antirrábica nos dois esquemas de vacinação foi avaliada em estudos clínicos. Não se observou qualquer interferência com a resposta imunitária às vacinas do vírus da encefalite japonesa (VEJ) ou às vacinas do vírus da hepatite A ou antirrábica (ver secção 5.1).

Os perfis de segurança de IXIARO e outras vacinas estudadas não ficaram comprometidos quando estas foram administradas de forma concomitante.

Nos doentes a receberem terapêutica imunossupressora e nos doentes com imunodeficiência, é possível que não se obtenha uma resposta imunitária adequada.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação em crianças e adolescentes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de IXIARO em mulheres grávidas. Em estudos em animais, foram identificados resultados cuja relevância clínica permanece por esclarecer (ver secção 5.3). Como medida de precaução, a utilização de IXIARO durante a gravidez deve ser evitada.

Amamentação

Desconhece-se se IXIARO é excretado no leite materno humano.

Não são de esperar quaisquer efeitos sobre o recém-nascido/lactente amamentado, uma vez que a exposição sistémica da mulher a amamentar ao IXIARO é insignificante. No entanto, na ausência de dados e como medida de precaução a utilização de IXIARO durante o aleitamento deve ser evitada.

Fertilidade

Num estudo realizado com ratos não se observaram efeitos relacionados com a vacina na reprodução das fêmeas, peso fetal, sobrevivência e desenvolvimento das crias.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IXIARO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de IXIARO foi avaliada em diferentes estudos clínicos controlados e não controlados em 5021 adultos saudáveis (de países não endêmicos) e em 1559 crianças e adolescentes (a maioria de países endêmicos).

Cerca de 40% das pessoas tratadas apresentaram efeitos adversos sistêmicos e cerca de 54% apresentaram reações no local da injeção. Habitualmente, estes ocorrem nos três primeiros dias após a vacinação, são ligeiros e resolvem-se no espaço de poucos dias. Não se registou um aumento do número de efeitos adversos entre a primeira e a segunda dose ou depois de uma dose de reforço em adultos.

Os efeitos adversos notificados com mais frequência em adultos incluíram dores de cabeça (20% dos indivíduos), mialgia (13%), dor no local da injeção (33%), sensibilidade no local de injeção (33%) e fadiga (12,9%).

Os efeitos adversos notificados com mais frequência em crianças e adolescentes incluíram pirexia, diarreia, síndrome gripal, irritabilidade, dor no local de injeção, sensibilidade no local de injeção e rubor no local de injeção (ver tabela 1).

Os efeitos adversos são apresentados de acordo com as seguintes frequências:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

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

População de adultos e idosos (> 65 anos)

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: linfadenopatia

Raros: trombocitopenia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: dores de cabeça

Pouco frequentes: enxaquecas, tonturas

Raros: parestesias, nevrite, disgeusia, síncope*

Perturbações oftalmológicas

Raros: edema da pálpebra

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens

Perturbações cardíacas

Raros: palpitações, taquicardia

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: dispneia

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: vômitos, diarreia, dores abdominais

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: exantema cutâneo, prurido, hiperidrose

Raros: urticária, eritema

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: mialgia

Pouco frequentes: rigidez músculo-esquelética, artralgi

Raros: dor nas extremidades

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção, sensibilidade no local de injeção, fadiga

Frequentes: doença tipo gripal, pirexia, outras reações no local de injeção, como rubor, endurecimento, inchaço, comichão

Pouco frequentes: arrepios, mal-estar geral, astenia

Raros: edema periférico

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento das enzimas hepáticas

*casos registados também a partir da introdução no mercado

População pediátrica (2 meses a <18 anos de idade)

Tabela 1: Frequência de reações adversas observadas em crianças que recebem a dose de 0,25 ml (entre 2 meses e 3 anos de idade) e em crianças e adolescentes que recebem a dose de 0,5 ml (entre 3 e 18 anos de idade)

Classe de sistema de órgãos Termo preferencial	Frequência das reações adversas (%) por dose/idade	
	0,25 ml N=783 2 meses a <3 anos	0,5 ml N=628 3 a <18 anos
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Linfadenopatia	0,1	0,0
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Diminuição do apetite	8,2	1,9
Doenças do sistema nervoso		
Dor de cabeça	2,9	6,1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Tosse	0,5	0,3
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	11,9	1,4
Vómitos	7,3	1,9
Náusea	3,9	1,9
Dor abdominal	0,1	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea	6,3	1,4
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Mialgia	3,0	7,1
Perturbações gerais e alterações		

no local de administração		
Pirexia	28,5	10,4
Doença tipo gripal	10,9	2,9
Irritabilidade	10,9	1,9
Fadiga	3,5	3,5
Rubor no local de injeção	10,0	4,1
Dor no local de injeção	6,1	14,1
Sensibilidade no local de injeção	4,2	14,7
Inchaço no local de injeção	3,6	2,2
Endurecimento no local de injeção	1,2	1,9
Comichão no local de injeção	0,6	1,6
Exames complementares de diagnóstico		
Aumento das enzimas hepáticas	0,5	0,2

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos sintomas relacionados com sobredosagem.

População pediátrica:

Não foram descritos casos de sobredosagem na população pediátrica. A administração involuntária de uma dose de 0,5 ml de IXIARO em crianças com idade entre 1 e 3 anos não suscita quaisquer preocupações de segurança (secção 5.1).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas víricas e vacinas da encefalite. Código ATC: J07BA02

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação das vacinas da encefalite japonesa (EJ) não é devidamente compreendido. Os estudos em animais mostraram que a vacina desencadeia a produção pelo sistema imunitário de anticorpos contra o vírus da encefalite japonesa que, na maior parte das vezes, conferem proteção. Foram realizados estudos de estimulação em ratinhos que foram tratados com antissoros humanos de IXIARO. Estes estudos revelaram que praticamente todos os ratinhos que apresentavam um título de pelo menos 1:10 no PRNT (*Plaque Reduction Neutralization Test* – Teste de Neutralização por Redução de Placas) estavam protegidos contra uma estimulação letal com o vírus da encefalite japonesa.

Eficácia e segurança clínicas

Não foram realizados ensaios clínicos prospetivos de eficácia. A imunogenicidade do IXIARO foi estudada em cerca de 3119 adultos saudáveis, incluídos em sete ensaios de fase 3 aleatorizados e controlados e cinco ensaios de fase 3 não controlados, bem como em cerca de 550 crianças saudáveis incluídas em dois ensaios clínicos de fase 3 aleatorizados e controlado e em dois ensaios clínicos de fase 3 não controlados.

Ensaio de imunogenicidade principal (adultos)

A imunogenicidade da vacina foi avaliada num ensaio clínico de Fase III aleatorizado, controlado por substância ativa, com ocultação para o observador e multicêntrico, que incluiu 867 participantes saudáveis de ambos os sexos, que receberam IXIARO ou a vacina do VEJ autorizada nos EUA, a JE-VAX (segundo um calendário de 0, 7 e 28 dias, por injeção subcutânea). O parâmetro coprimário de avaliação final foi a taxa de seroconversão (título de anticorpos anti-VEJ $\geq 1:10$) e os títulos médios geométricos (TMG) no Dia 56, tal como avaliado por um PRNT (Teste de Neutralização por Redução de Placas), para a população total do estudo.

No Dia 56, a percentagem de participantes com seroconversão era semelhante nos dois grupos de tratamento (96,4% vs. 93,8% para IXIARO e JE-VAX, respetivamente). No Dia 56, os TMG aumentaram para 243,6 no caso de IXIARO e para 102,0 com JE-VAX, respetivamente. As respostas imunitárias geradas pela vacina IXIARO não foram inferiores às induzidas pela JE-VAX (Tabela 2).

Tabela 2: Taxas de seroconversão e títulos médios geométricos de IXIARO e JE-VAX na População Por Protocolo. Os títulos de anticorpos neutralizadores contra o VEJ foram determinados contra a estirpe SA₁₄-14-2 do VEJ.

Taxa de seroconversão		
Ponto temporal	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Consulta 0 (Despistagem)	0	0
Consulta 3 (Dia 28)	54 (197)	86,8 (321)
Consulta 4 (Dia 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Título médio geométrico (por teste de neutralização por redução de placas)		
Ponto temporal	IXIARO N=365 TMG (n)	JE-VAX N=370 TMG (n)
Consulta 0 (Despistagem)	5,0 (365)	5,0 (370)
Consulta 3 (Dia 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Consulta 4 (Dia 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

O efeito da idade na resposta imunitária às vacinas IXIARO e JE-VAX foi avaliado como um parâmetro de avaliação final secundário neste estudo controlado por substância ativa, que comparou pessoas com idade ≥ 50 anos (N=262, média de idades: 59,8) com pessoas com menos de 50 anos (N=605, média de idades: 33,9).

Não se observou uma diferença significativa entre as taxas de seroconversão de IXIARO e JE-VAX em participantes com <50 anos de idade, em comparação com os que tinham ≥ 50 anos no Dia 28 ou Dia 56 após a vacinação. Os títulos médios geométricos foram significativamente mais altos no Dia 28 nas pessoas com <50 anos de idade, em comparação com as pessoas com ≥ 50 anos no grupo JE-VAX (80,9 vs. 45,9, $p=0,0236$), mas não se observou uma diferença significativa no Dia 56 para este grupo de tratamento. Não se observaram efeitos significativos da idade no título médio geométrico no grupo a receber IXIARO. Não se observou uma diferença significativa a nível das taxas de seroconversão, nos participantes com <50 anos de idade em comparação com os participantes com ≥ 50 anos de idade, no Dia 28 ou Dia 56 para qualquer um dos grupos de tratamento.

Persistência de anticorpos (adultos)

A persistência de anticorpos foi avaliada num ensaio clínico não controlado de seguimento de Fase 3 com participantes que tinham terminado dois estudos essenciais e que tinham recebido pelo menos uma dose de IXIARO. A imunogenicidade a longo prazo com IXIARO foi avaliada num subconjunto de 181 participantes até ao mês 24 (população ITT – Intenção de Tratar) e em 152 participantes até ao mês 36 depois da primeira vacinação com IXIARO.

As taxas dos participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$ e os TMG nos Meses 2, 6, 12, 24 e 36 são resumidos na Tabela 3 para a população ITT.

Tabela 3: Taxas de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$ e títulos médios geométricos (TMG) no Mês 2, 6, 12, 24 e 36 após a vacinação com IXIARO (população ITT)

Ponto temporal	Taxa de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$		TMG	
	% (n/N)	Intervalo de confiança de 95%	TMG (N)	Intervalo de confiança de 95%
Mês 2	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
Mês 6	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
Mês 12	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
Mês 24	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
Mês 36	84,9 (129/152)	[78,3, 89,7]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

O declínio observado nos TMG é conforme previsto e é devidamente comparável aos dados de outras vacinas inativadas da EJ.

Noutro estudo efetuado em aberto, de seguimento e fase 3, procedeu-se à avaliação da persistência de anticorpos até 24 meses depois da vacinação primária. Neste estudo de seguimento, foi incluído um total de 116 participantes que tinham recebido o esquema primário recomendado de IXIARO. As taxas de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$ foram de 82,8% (IC de 95%: 74,9, 88,6, N=116) no mês 6 e de 58,3% no mês 12 (IC de 95%: 49,1, 66,9, N=115). No mês 24 48,3% (IC de 95%: 39,4, 57,3, N=116) dos participantes que tinham concluído a imunização primária recomendada ainda apresentavam títulos de $PRNT_{50} \geq 1:10$. Os TMG nestes participantes eram de 16,2 (IC de 95%: 13,8, 19,0) no mês 24.

Imunização de reforço (adultos)

Num estudo de fase 3, efetuado em aberto e não controlado, procedeu-se à administração de uma dose de reforço única de 6 mcg (0,5 ml) de IXIARO no mês 15 depois da imunização primária. Todos os 198 participantes tratados foram incluídos na ITT e nas Populações de Segurança.

Na tabela 4, em baixo, resumem-se as taxas de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$ e TMG no decurso do tempo:

Tabela 4: Taxas de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$ e TMG antes e nos meses 1, 6 e 12 depois da administração de uma única dose de reforço de 6 mcg (0,5 ml) aos participantes 15 meses depois da imunização primária recomendada com IXIARO (população de ITT)

	Taxa de participantes com $PRNT_{50} \geq 1:10$		TMG	
		IC de 95%		IC de 95%
Pré-reforço, Dia 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Dia 28 (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
Mês 6 (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
Mês 12 (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Persistência de anticorpos após imunização de reforço (adultos)

Numa extensão, efetuada em aberto e não controlada, do estudo do reforço descrito acima, foram seguidos 67 participantes para determinar os títulos de anticorpos neutralizadores do VEJ aproximadamente 6 anos após uma dose de reforço. 96% dos participantes (64/67) continuavam a apresentar níveis de anticorpos protetores ($PRNT_{50} > 1:10$), com TMG de 148 (IC de 95%: 107;207). Aplicou-se modelização matemática para projetar a duração média da proteção. Com base neste modelo, estima-se que a duração média da proteção seja de 14 anos e que 75% dos vacinados mantenham níveis de anticorpos protetores ($PRNT_{50} > 1:10$) durante 10 anos. Deve, portanto, administrar-se um segundo reforço 10 anos após a primeira dose de reforço administrada 1 ano após a imunização primária, antes da potencial exposição ao VEJ.

Esquema de imunização rápido (adultos)

A imunogenicidade de IXIARO administrada num esquema de vacinação rápido foi avaliada num ensaio clínico de fase 3 aleatorizado com ocultação do observador. Um total de 217 pessoas com idades compreendidas entre 18 e ≤ 65 anos receberam IXIARO de forma concomitante com a vacina antirrábica inativada (Rabipur) num esquema de imunização rápido no Dia 0 e no Dia 7 e 56 pessoas receberam unicamente IXIARO no esquema de imunização convencional no Dia 0 e no Dia 28. A proporção de participantes com seroconversão no Dia 7 e no Dia 28 após a última imunização foi semelhante em ambos os esquemas. As taxas de seroconversão e os títulos de anticorpos também se mantiveram similares ao longo dos 12 meses após a primeira imunização em ambos os esquemas (Tabela 5).

O esquema rápido foi testado relativamente à administração concomitante de IXIARO e Rabipur, mas também pode ser utilizado para a administração de IXIARO individualmente, uma vez que não foi observada qualquer interferência das duas vacinas (ver secção 4.5).

Tabela 5: Taxas de seroconversão e TMG para anticorpos neutralizadores anti-VEJ no Dia 0, 14, 21, 35, 56 e 365 após a imunização com IXIARO e a vacina antirrábica inativada num esquema rápido e IXIARO individualmente num esquema convencional (População Por Protocolo)

	Taxa de seroconversão (Taxa de participantes com PRNT ₅₀ \geq 1:10)		TMG (teste de neutralização por redução de placas)	
	Esquema rápido % (n/N)	Esquema convencional % (n/N)	Esquema rápido (N)	Esquema convencional (N)
Esquema de vacinação	IXIARO Dia 0, 7 Rabipur Dia 0, 3, 7	IXIARO Dia 0, 28 -	IXIARO Dia 0, 7 Rabipur Dia 0, 3, 7	IXIARO Dia 0, 28 -
Dia 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dia 14	99 (206/209)	N/A	715 (209)	N/A
Dia 21	100 (207/208)	N/A	1255 (208)	N/A
Dia 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dia 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dia 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

N/A= não aplicável

Imunização primária incompleta (adultos)

A imunogenicidade das doses de reforço também foi avaliada no estudo que investigou a persistência da imunidade após vários regimes de imunização primária (2x6 mcg: N=116, 1x12 mcg: N=116 ou 1x6 mcg: N=117). Procedeu-se à administração de uma dose de reforço única de 6 mcg (0,5 ml) 11 ou 23 meses depois da primeira dose aos participantes, que se determinou serem seronegativos (títulos de PRNT₅₀ $<$ 1:10) no mês 6 e/ou mês 12 depois da imunização primária. Os resultados indicam que a segunda injeção da série de imunização primária pode ser administrada até 11 meses depois da primeira dose. Na tabela 6 apresentam-se as respostas imunitárias para doses adicionais em vários pontos temporais depois de uma imunização primária completa ou incompleta.

Tabela 6: SCR e TMG quatro semanas depois de uma dose de reforço única de 6 mcg administrada a participantes com um PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀<1:10 significa que o participante deixa de estar seroprotégido) no mês 11 ou mês 23 depois da imunização primária recomendada (2x 6 mcg) ou de uma imunização primária incompleta (1x6 mcg) com IXIARO (população de ITT)

	(n/N)	SCR	TMG	[IC de 95%]
Reforço após a imunização primária recomendada (2x6 mcg)				
Reforço no Mês 11	(17/17)	100%	673,6	[378,7, 1198,2]
Reforço no Mês 23	(27/27)	100%	2536,7	[1467,7, 4384,4]
Segunda dose após imunização primária incompleta (1x6 mcg)				
Segunda dose no Mês 11	(99/100)	99%	504,3	[367,3, 692,3]
Segunda dose no Mês 23	(5/5)	100%	571,4	[88,2, 3702,9]

Utilização concomitante (adultos)

Administração concomitante

de IXIARO com a vacina inativada do vírus da hepatite A (VHA) (HAVRIX 1440)

A utilização concomitante de IXIARO com a vacina inativada do vírus da hepatite A (VHA), HAVRIX 1440, foi estudada num ensaio clínico. Não se constatou qualquer interferência com a resposta imunitária ao vírus da EJ e ao VHA, respetivamente. Foi demonstrado que a administração concomitante de IXIARO e da vacina inativada da hepatite A é não inferior a vacinações únicas em termos de TMG do anticorpo neutralizador do vírus anti-VEJ e do anticorpo do VHA, bem como em relação às taxas de seroconversão de ambos os tipos de anticorpos (Tabela 7).

Tabela 7: Taxas de seroconversão e título médio geométrico do anticorpo neutralizador anti-VEJ no Dia 56 e taxas de seroconversão e título médio geométrico para o anticorpo do VHA no Dia 28 na População Por Protocolo

Taxas de seroconversão e título médio geométrico para o anticorpo neutralizador anti-VEJ no Dia 56			
	% com TSC	TMG	IC de 95%
Grupo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Grupo A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Taxas de seroconversão e título médio geométrico para o anticorpo do VHA no Dia 28			
	% com TSC	TMG	IC de 95%
Grupo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Grupo B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Administração concomitante de IXIARO com a vacina antirrábica inativada (Rabipur):

Num ensaio de fase 3 com ocultação para o observador, a administração concomitante de IXIARO e Rabipur foi estudada em adultos com idades compreendidas entre 18 e ≤ 65 anos comparativamente com as respetivas vacinações individuais no esquema convencional. Não foi observada qualquer interferência no que respeita a título médio geométrico (TMG) e taxas de seroconversão de anticorpos neutralizadores anti-VEJ (Tabela 8). Da mesma forma, também não foi observada qualquer interferência com a resposta imunitária à Rabipur.

Tabela 8: Taxas de seroconversão (taxa de participantes com PRNT₅₀≥1:10) e TMG (teste de neutralização por redução de placas) para anticorpos neutralizadores anti-VEJ após a administração de IXIARO e Rabipur no esquema convencional, População Por Protocolo

Taxas de seroconversão e título médio geométrico para anticorpos neutralizadores do VEJ no Dia 56		
	TSC [%] (n/N)	TMG [IC de 95%] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254–352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252–451] (49)

Esquemas de vacinação: IXIARO: Dia 0/28, Rabipur: Dia 0/7/28.

Imunogenicidade em idosos (> 65 anos)

A imunogenicidade de IXIARO foi avaliada num ensaio efetuado em aberto e não controlado em 200 idosos saudáveis com idades compreendidas entre >65 e 83 anos, incluindo pessoas com condições subjacentes estáveis, como hipocolesterolemia, hipertensão, doenças cardiovasculares ou diabetes mellitus insulino-dependente. Foram determinados anticorpos neutralizadores de VEJ 42 dias após a segunda dose da série primária (Dia 70). Os idosos possuem uma resposta imunitária inferior comparativamente a adultos mais jovens ou crianças no que respeita a taxas de seroconversão (percentagem de participantes com título PRNT₅₀ ≥ 1:10) e títulos médios geométricos (Tabela 9).

Tabela 9: Taxas de seroconversão e título médio geométrico de anticorpo neutralizador de VEJ no Dia 70 na População com intenção de tratar, para a população total do estudo e com estratificação por faixa etária

Taxas de seroconversão e título médio geométrico para anticorpo neutralizador de VEJ no Dia 70				
	n/N	TSC	TMG	IC de 95%
População total do estudo	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Faixa etária >65 a <75 anos	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Faixa etária ≥75 anos	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

População pediátrica

Num estudo de fase 2 realizado em bebés indianos saudáveis com idade entre ≥1 ano e <3 anos, 24 crianças foram vacinadas com 0,25 ml de IXIARO (a dose aprovada para esta faixa etária) e 24 crianças receberam a dose de 0,5 ml para adultos. Embora os dados disponíveis sejam limitados, não existiram diferenças no perfil de segurança entre a dose de 0,25 ml e a dose de 0,5 ml nesta faixa etária.

Imunogenicidade e segurança de IXIARO em crianças e adolescentes de um país onde o VEJ é endémico

A segurança e imunogenicidade de IXIARO foram avaliadas no ensaio clínico aleatorizado, aberto, controlado, realizado nas Filipinas, onde o VEJ é endémico. O perfil de segurança de IXIARO foi comparado ao das vacinas de controlo Havrix (vacina da hepatite A, formulação pediátrica 720 EL.U./0,5 ml) e Prevenar (Vacina pneumocócica conjugada heptavalente [proteína diftérica CRM197]).

A avaliação da imunogenicidade foi realizada num subgrupo da população em estudo e incluiu a determinação da taxa de seroconversão (TSC), definida como o título de anticorpos neutralizadores do VEJ ≥1:10, a proporção de pessoas que alcançam um aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos e no título médio geométrico (TMG) no Dia 56 e no Mês 7, por dose e por faixa etária. As respostas imunitárias obtidas com a IXIARO são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10: Taxas de seroconversão, taxas de pessoas com um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizadores do VEJ e nos títulos médios geométricos (TMG) no início do ensaio, Dia 56 e Mês 7 estratificadas por faixa etária e população com intenção de tratar

Dose da vacina	0,25 ml			0,5 ml	
Faixa etária	2 meses – <6 meses	6 meses – <12 meses	1 ano – < 3 anos	3 anos - < 12 anos	12 anos - < 18 anos
Taxas de seroconversão % (n/N)					
Pré-vacinação	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Dia 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Mês 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Proporção de pessoas que alcançam um aumento \geq 4 vezes nos títulos de anticorpos anti-VEJ, % (n/N)					
Dia 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Mês 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Título Médio Geométrico (N)					
Pré-vacinação	8,42 (10)	5 ^o (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Dia 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Mês 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

∅Os títulos negativos pré-vacinação foram imputados a 5.

A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas na população total do estudo. Os pais ou os doentes registaram eventos adversos num diário durante os primeiros sete dias após cada vacinação. Foi pedido aos pais ou doentes que descrevessem quaisquer EA imprevistos no dia da segunda vacinação e nas consultas presenciais, incluindo um exame médico 28 dias (Dia 56) e 6 meses (Mês 7) após a segunda dose. O perfil de segurança da IXIARO foi comparável ao da Havrix ou da Prevenar.

Persistência de anticorpos e dose de reforço em crianças e adolescentes de um país onde o VEJ é endêmico
Avaliou-se a persistência de anticorpos neutralizadores do VEJ após a imunização primária, bem como a segurança e a imunogenicidade de uma dose de reforço de IXIARO 12 meses após a imunização primária, num ensaio clínico aleatorizado, aberto e controlado, realizado nas Filipinas, onde o VEJ é endêmico (300 crianças, média de idades de 5,3, faixa etária de 1,2 a 17,3 anos de idade). 150 crianças foram seguidas durante três anos sem reforço, enquanto outras 150 crianças receberam um reforço após 1 ano (0,25 ml tendo menos de 3 anos de idade no momento do reforço, 0,5 ml tendo 3 anos ou mais) e foram seguidas por mais dois anos. A Tabela 11 apresenta a taxa de seroproteção (TSP) definida como título de anticorpos neutralizadores >1:10 e títulos médios geométricos (TMG). A dose de reforço produziu um aumento significativo nos TMG e a taxa de seroproteção manteve-se a 100% dois anos após o reforço.

Tabela 11: Taxas de seroproteção e títulos médios geométricos com e sem um reforço de IXIARO no Mês 12, 13, 24 e 36, população com intenção de tratar

	Sem reforço N = 150	Dose de reforço 12 meses após imunização primária N = 149	
Ponto temporal após imunização primária		Dose de reforço de 0,25 ml N=81	Dose de reforço de 0,5 ml N=67
Taxa de seroproteção % (n/N)			
Mês 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Mês 13	n.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Mês 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Mês 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Título Médio Geométrico			
Mês 12	46	67	40
Mês 13	n.d.	2911	1366
Mês 24	50	572	302
Mês 36	59	427	280

n.d. = não disponível

Imunogenicidade e segurança em crianças e adolescentes de países não endêmicos

A segurança e a imunogenicidade de IXIARO foram avaliadas num ensaio clínico não controlado, aberto, realizado nos Estados Unidos, Europa e Austrália em pessoas saudáveis do sexo masculino e feminino que planeavam viajar para zonas onde o VEJ é endêmico. As crianças e adolescentes com idade ≥ 3 e < 18 anos receberam duas doses de vacina de 0,5 ml e as crianças com idade ≥ 2 meses e < 3 anos receberam duas doses de vacina de 0,25 ml no Dia 0 e no Dia 28 por injeção intramuscular. Os dados de imunogenicidade foram avaliados em 64 doentes. As TSC e os TMG são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: Taxas de seroconversão e título médio geométrico de anticorpos neutralizantes do VEJ por dose de vacina e faixa etária. População com intenção de tratar

	Dose de IXIARO	Ponto temporal	TSC n/N	TMG	IC 95%
Faixa etária ≥ 2 meses a < 3 anos	0,25 ml	Dia 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Mês 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Faixa etária ≥ 3 a < 18 anos	0,5 ml	Dia 56	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Mês 7	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Persistência de anticorpos em crianças e adolescentes de países não endêmicos

A persistência de anticorpos foi avaliada durante três anos após a vacinação primária com IXIARO num ensaio clínico não controlado, aberto, de seguimento, realizado nos Estados Unidos, Europa e Austrália. Os

dados de imunogenicidade a longo-prazo foram avaliados em 23 crianças (média de idades de 14,3 anos, faixa etária de 3 a 18 anos). Os valores de TSP e TMG são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Taxas de seroproteção e título médio geométrico de anticorpos neutralizantes do VEJ por dose de vacina e faixa etária. População com intenção de tratar

	Taxa de seroproteção (Taxa de participantes com PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Título Médio Geométrico (teste de neutralização por redução de placas) TMG [IC 95%]	
	Após dose de 0,25 ml Imunização Primária	Após dose de 0,5 ml Imunização Primária	Após dose de 0,25 ml Imunização Primária	Após dose de 0,5 ml Imunização Primária
Mês 12	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Mês 24	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.d.]	75 [46; 124]
Mês 36	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.d.]	61 [35; 106]

n.d. = Não foi possível estabelecer o intervalo de confiança de 95% (dados de um único participante)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de toxicidade não clínica são limitados.

Num estudo de toxicidade reprodutora e pré/pós-natal, não foram detetados efeitos relacionados com a vacina a nível da reprodução, peso fetal, sobrevivência e desenvolvimento da prole. Contudo, observou-se uma ossificação incompleta de partes do esqueleto no grupo a receber 2 doses, mas não no grupo a receber 3 doses. Atualmente, revela-se difícil explicar se este fenómeno está ou não relacionado com o tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Tampão fosfato salino que consiste em:

Cloreto de sódio
Fosfato monopotássico
Hidrogenofosfato dissódico
Água para preparações injetáveis

Para os adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo-rolha (elastómero de clorobutilo). Apresentação com 1 seringa, com ou sem uma agulha separada.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma única utilização e não deve ser usada para mais do que uma pessoa. A seringa pré-cheia está pronta a ser utilizada. Se não for fornecida uma agulha, utilize uma agulha estéril.

Não utilizar se a película de blister não estiver intacta ou se a embalagem estiver danificada.

Na sequência do armazenamento, pode observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante transparente incolor.

Antes da administração, agite bem a seringa para obter uma suspensão branca, opaca e homogénea. Não administre o produto no caso da presença de partículas sólidas após a agitação, se parecer descolorado ou se a seringa parecer fisicamente danificada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Informações sobre a administração de uma dose de 0,5 ml de IXIARO em pessoas a partir dos 3 anos

Para a administração da dose total de 0,5 ml, siga os passos seguintes:

1. Agite a seringa para obter uma suspensão homogénea.
2. Retire a tampa da ponta da seringa torcendo suavemente. Não tente desencaixar nem puxar a ponta dado que tal pode danificar a seringa.
3. Encaixe uma agulha na seringa pré-cheia.

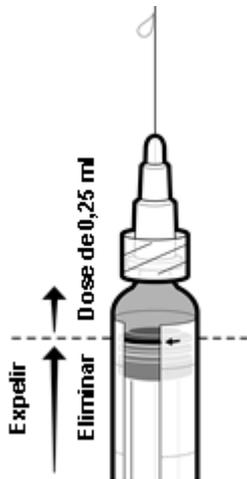
Informações sobre a preparação de uma dose de 0,25 ml de IXIARO em crianças com menos de 3 anos

Para a administração de uma dose de 0,25 ml em crianças com idade entre 2 meses e 3 anos, siga os passos seguintes:

1. Agite a seringa para obter uma suspensão homogénea.
2. Retire a tampa da ponta da seringa torcendo suavemente. Não tente desencaixar nem puxar a ponta dado que tal pode danificar a seringa.
3. Encaixe uma agulha na seringa pré-cheia.
4. Segure a seringa na posição vertical.
5. Empurre o êmbolo até à extremidade da linha vermelha no cilindro da seringa, indicado por uma seta vermelha (consultar a Figura 1)*, para eliminar o volume em excesso.
6. Encaixe uma nova agulha esterilizada antes da injeção do restante volume.

* Se empurrar o êmbolo para lá da linha vermelha, não é garantida uma dose de 0,25 ml e deve ser usada uma seringa nova.

Figura 1:
Preparação para a
administração da
dose de 0,25 ml



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de março de 2009
Data de renovação mais recente: 28 de fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR(ES) DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (RESPONSÁVEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road
Livingston EH53 0TG
Reino Unido

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (responsáveis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

Libertação oficial do lote

Libertação oficial do lote: Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC corrigida, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e em qualquer atualização posterior publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

IXIARO suspensão injetável
Vacina para a encefalite japonesa (inativada, adsorvida)
Apresentação para adultos, adolescentes e crianças

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (0,5 ml) de IXIARO contém:
6 AU (unidades de antigénio, correspondente a uma potência de ≤ 460 ng de DE₅₀) da estirpe SA₁₄-14-2 inativada do vírus da encefalite japonesa (produzida em células Vero) adsorvida em hidróxido de alumínio, hidratado (aproximadamente 0,25 mg de Al³⁺).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Solução tampão de fosfato, constituída por cloreto de sódio, fosfato monopotássico, hidrogenofosfato dissódico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.
Dose única de 0,5 ml numa seringa pré-cheia.
Dose única de 0,5 ml numa seringa pré-cheia + 1 agulha

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular (IM).
Agitar para formar uma suspensão uniforme.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não injetar por via intravascular.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Película de blister

Película branca em branco, sem qualquer informação impressa.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo da seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IXIARO suspensão injetável
Vacina para a encefalite japonesa
Via intramuscular (IM)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose, 0,5 ml

6. OUTRAS

Conservar no frigorífico
Não congelar

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

IXIARO suspensão injetável

Vacina para a encefalite japonesa (inativada, adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o seu filho começar a receber esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Você ou o seu filho podem ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-la a outros. A vacina pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você e/ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico: ver secção 4.

Neste folheto:

1. O que é IXIARO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receber IXIARO
3. Como IXIARO é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar IXIARO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IXIARO e para que é utilizado

O que é IXIARO

IXIARO é uma vacina contra o vírus da encefalite japonesa.

A vacina leva o organismo a produzir a sua própria proteção (anticorpos) contra esta doença.

IXIARO é utilizado para prevenir a infeção pelo vírus da encefalite japonesa (VEJ). Este vírus está presente sobretudo na Ásia e é transmitido aos seres humanos por mosquitos que picaram um animal infetado (por exemplo, porcos). Muitas pessoas infetadas desenvolvem sintomas ligeiros ou nenhuns sintomas. Nas pessoas que desenvolvem a doença grave, a EJ começa geralmente como uma doença semelhante à gripe, com febre, arrepios, cansaço, dores de cabeça, náuseas e vómitos. Confusão e agitação também ocorrem na primeira fase da doença.

IXIARO deve ser administrado apenas em adultos, adolescentes, crianças e bebés com mais de 2 meses de idade que viajem para países onde o VEJ é endémico ou que correm riscos através da sua profissão.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receber IXIARO

NÃO pode receber IXIARO

- se você e/ou o seu filho tem alergia (hipersensibilidade) à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se você e/ou o seu filho desenvolveu uma reação alérgica depois de receber uma dose prévia de IXIARO. Os sinais de uma reação alérgica podem incluir irritação da pele com comichão, falta de ar e inchaço do rosto e da língua.
- se você e/ou o seu filho está doente com febre alta. Neste caso, o seu médico adiará a vacinação.

Advertências e precauções

IXIARO não pode ser injetado num vaso sanguíneo.

A imunização primária deve ser concluída pelo menos uma semana antes da potencial exposição ao VEJ.

Informe o seu médico:

- se você e/ou o seu filho teve quaisquer problemas de saúde após a administração prévia de qualquer vacina,

- se você e/ou o seu filho sofre de quaisquer outras alergias conhecidas,
- se sofre de uma doença hemorrágica (uma doença que faz com que você e/ou o seu filho tenha mais hemorragias do que o habitual) ou de uma diminuição das plaquetas sanguíneas, o que aumenta o risco de hemorragias ou hematomas (trombocitopenia),
- se o seu filho tem menos de 2 meses de idade dado que IXIARO não foi testado em bebês com menos de 2 meses de idade.
- se o seu sistema imunitário e/ou do seu filho não funciona adequadamente (imunodeficiência) ou se você e/ou o seu filho está a tomar medicamentos que afetam o seu sistema imunitário (como um medicamento chamado cortisona ou medicamentos contra o cancro).

O seu médico discutirá consigo os possíveis riscos e benefícios de receber IXIARO.

Tenha em conta que:

- IXIARO não pode causar a doença contra a qual confere proteção,
- IXIARO não previne infeções causadas por vírus diferentes do vírus da encefalite japonesa,
- À semelhança de qualquer outra vacina, a vacinação com IXIARO poderá não resultar em proteção em todos os casos,
- Deve tomar as precauções apropriadas para si e/ou para o seu filho para diminuir as picadas de mosquitos (vestuário adequado, uso de repelentes, redes para mosquitos), mesmo depois de receber IXIARO.

Outros medicamentos e IXIARO

Estudos realizados em seres humanos para avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos (ensaios clínicos) demonstraram que IXIARO pode ser administrado ao mesmo tempo que a vacina da hepatite A e vacina antirrábica.

Informe o seu médico se estiver e/ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se tiver recebido recentemente qualquer outra vacina.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Existe uma quantidade limitada de dados decorrentes do uso de IXIARO em mulheres grávidas ou a amamentar.

Como medida de precaução, o uso de IXIARO durante a gravidez ou aleitamento deve ser evitado.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber esta vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de IXIARO sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

IXIARO contém potássio e sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose única de 0,5 ml, ou seja, está essencialmente "isento de potássio", e menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose única de 0,5 ml, isto é, está essencialmente "isento de sódio". Este medicamento pode conter vestígios de metabissulfito de sódio residual abaixo do limite de deteção.

3. Como utilizar IXIARO

A posologia recomendada para adultos, adolescentes e crianças com mais de 3 anos é de um total de 2 injeções de 0,5 ml cada:

- a primeira injeção no Dia 0
- a segunda injeção 28 dias depois da primeira (Dia 28)

Adultos com idades compreendidas entre 18 e ≤ 65 anos também podem ser vacinados da seguinte forma:

- a primeira injeção no Dia 0
- a segunda injeção 7 dias após a primeira injeção (Dia 7).

Bebês e crianças entre 2 meses e < 3 anos de idade

A posologia recomendada para bebês e crianças entre 2 meses e < 3 anos de idade é de um total de 2 injeções de 0,25 ml cada:

- a primeira injeção no Dia 0
- a segunda injeção 28 dias depois da primeira (Dia 28)

Para obter instruções sobre a preparação da dose de 0,25 ml, consulte a secção final do folheto informativo.

Certifique-se de que você e/ou o seu filho termina o regime de vacinação completo de 2 injeções. A segunda injeção deve ser administrada pelo menos uma semana antes do risco de exposição ao vírus da EJ. Caso contrário, você e/ou o seu filho pode não ficar totalmente protegido contra a doença.

Nos adultos, adolescentes, crianças e bebês com 1 ano de idade ou mais, pode administrar-se uma injeção de reforço no segundo ano (ou seja, 12 a 24 meses) depois da primeira dose da imunização primária recomendada. Nos adultos, pode administrar-se um segundo reforço 10 anos após o primeiro reforço. Nos idosos (>65 anos), pode administrar-se a primeira dose de reforço mais cedo. O seu médico irá avaliar a necessidade e o momento das doses de reforço.

Administração

IXIARO é injetado no músculo do seu braço (músculo deltoide) e/ou do seu filho pelo seu médico ou por um enfermeiro. IXIARO não pode ser injetado num vaso sanguíneo. Caso você e/ou o seu filho sofra de uma doença hemorrágica, o seu médico pode decidir administrar a vacina sob a pele (via subcutânea). Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de receber IXIARO

Se você e/ou o seu filho faltou a uma marcação para injeção, fale com o seu médico e marque uma outra consulta para receber a segunda injeção. Sem a segunda injeção você e/ou o seu filho não ficará totalmente protegido contra a doença. Existem dados que indicam que a segunda injeção pode ser administrada até 11 meses depois da primeira.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários abaixo enumerados foi observada durante ensaios clínicos.

Ocorrem, habitualmente, nos três primeiros dias após a vacinação, são ligeiros e desaparecem no espaço de poucos dias.

Muito frequentes (afeta mais de 1 doente em 10):

Dores de cabeça, dores musculares, dores no local de injeção, sensibilidade no local de injeção, cansaço

Frequentes (afeta entre 1 e 10 doentes em 100):

Náuseas, doença tipo gripal, febre, outras reações no local da injeção (vermelhidão, endurecimento, inchaço, comichão)

Pouco frequentes (afeta entre 1 e 10 doentes em 1.000):

Vómitos, erupção na pele, alterações dos gânglios linfáticos, enxaquecas (dor de cabeça latejante, muitas vezes acompanhada por náuseas, vômitos e sensibilidade à luz), tonturas, vertigens (sensação de ter a cabeça a andar à roda), diarreia, dores de barriga, excesso de transpiração, comichão, arrepios, sensação de mal-estar geral, rigidez músculo-esquelética, dores articulares, fraqueza, resultados laboratoriais anormais nos testes hepáticos (aumento das enzimas hepáticas)

Raros (afeta entre 1 e 10 utilizadores em 10.000):

Palpitações, batimentos cardíacos rápidos, dificuldades em respirar, sensação anómala na pele (por exemplo, picadas e formigueiros), urticária, vermelhidão na pele, dores nas pernas ou braços, défice de plaquetas, inflamação dos nervos, inchaço dos membros e tornozelos, perturbações no paladar, inchaço da pálpebra, enfraquecimento

Efeitos secundários adicionais em crianças entre 2 meses e < 3 anos de idade

Em crianças entre 2 meses e < 3 anos de idade, foram observados os seguintes efeitos secundários com uma frequência maior em comparação com crianças entre 3 e < 12 anos de idade, adolescentes e adultos:

Muito frequentes: febre (28,9%), diarreia (11,8%), doença tipo gripal (11,2%), irritabilidade (11,0%)

Frequentes: perda do apetite, vómitos, erupção cutânea

Pouco frequentes: tosse

Comunicação de efeitos secundários

Se você e/ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IXIARO

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize IXIARO após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Não congelar. Se tiver sido congelada, a vacina não deve ser utilizada.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que você e/ou o seu filho já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IXIARO

1 dose (0,5 ml) de IXIARO contém:

6 AU³ da estirpe SA₁₄-14-2 (inativada)^{1,2} do vírus da encefalite japonesa correspondentes a uma potência de ≤ 460 ng de DE₅₀

¹ produzida em células Vero

² adsorvida em hidróxido de alumínio, hidratado, (aproximadamente 0,25 miligramas de Al³⁺)

³ unidades de antigénio

O hidróxido de alumínio está incluído nesta vacina como um adjuvante.

Os outros componentes são: cloreto de sódio, fosfato monopotássico, hidrogenofosfato dissódico, água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de IXIARO e conteúdo da embalagem

IXIARO é uma suspensão injetável (0,5 ml numa seringa de vidro com ou sem uma agulha separada, tamanho da embalagem de 1).

IXIARO é uma suspensão estéril branca e ligeiramente turva que se torna homogénea depois de agitada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienna
Áustria
E-mail: infoixiaro@valneva.com

Fabricante:

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

Para obter informações adicionais sobre este medicamento, contacte o titular da autorização de introdução no mercado através do seguinte endereço de e-mail:

infoixiaro@valneva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A seringa pré-cheia destina-se apenas a uma única utilização e não deve ser usada para mais do que uma pessoa. A seringa pré-cheia está pronta a ser utilizada. Se não for fornecida uma agulha, utilize uma agulha estéril.

Não utilizar se a película de blister não estiver intacta ou se a embalagem estiver danificada.

Na sequência do armazenamento, pode observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante transparente incolor.

Antes da administração, agite bem a seringa para obter uma suspensão branca, opaca e homogénea. Não administre o produto no caso da presença de partículas sólidas após a agitação, se parecer descolorado ou se a seringa parecer fisicamente danificada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Informações sobre a administração de uma dose de 0,5 ml de IXIARO em pessoas a partir dos 3 anos

Para a administração da dose total de 0,5 ml, siga os passos seguintes:

1. Agite a seringa para obter uma suspensão homogénea.
2. Retire a tampa da ponta da seringa torcendo suavemente. Não tente desencaixar nem puxar a ponta dado que tal pode danificar a seringa.
3. Encaixe uma agulha na seringa pré-cheia.

Informações sobre a preparação de uma dose de 0,25 ml de IXIARO em crianças com menos de 3 anos

Para a administração de uma dose de 0,25 ml em crianças com idade entre 2 meses e 3 anos, siga os passos seguintes:

1. Agite a seringa para obter uma suspensão homogênea.
2. Retire a tampa da ponta da seringa torcendo suavemente. Não tente desencaixar nem puxar a ponta do que tal pode danificar a seringa.
3. Encaixe uma agulha na seringa pré-cheia.
4. Segure a seringa na posição vertical.
5. Empurre o êmbolo até à extremidade da linha vermelha no cilindro da seringa, indicado por uma seta vermelha (consultar a Figura 1)*, para eliminar o volume em excesso.
6. Encaixe uma nova agulha esterilizada antes da injeção do restante volume.

* Se empurrar o êmbolo para lá da linha vermelha, não é garantida uma dose de 0,25 ml e deve ser usada uma seringa nova.

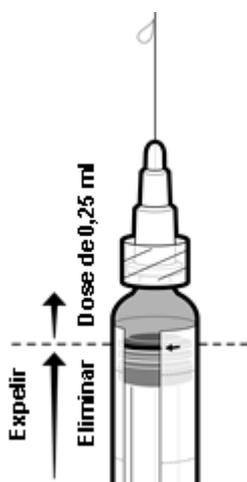


Figura 1:
Preparação para a
administração da
dose de 0,25 ml