

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IXIARO suspensie injectabilă

Vaccin împotriva encefalitei japoneze (inactivat, adsorbit)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) de IXIARO conține:

tulpina SA₁₄-14-2 (inactivată)^{1,2} a virusului encefalitei japoneze 6 AU³
corespunzătoare unei potențe de ≤460 ng DE50

¹ produsă pe celule Vero

² adsorbită pe hidroxid de aluminiu, hidratat (aproximativ 0,25 miligrame Al³⁺)

³ unități antigen

Excipienți cu efect cunoscut:

Acest medicament conține potasiu <1 mmol (39 mg) per doză unică de 0,5 ml, ceea ce înseamnă că practic nu conține potasiu, și sodiu <1 mmol (23 mg) per doză unică de 0,5 ml, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu. Acest medicament poate conține urme de metabisulfid de sodiu rezidual care se situează sub limita de detectare..

Soluția salină tampon fosfat 0,0067 M (în PO₄) are următoarea compoziție salină:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Lichid limpede cu un precipitat alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IXIARO este indicat pentru imunizarea activă împotriva encefalitei japoneze la adulți, adolescenți, copii și sugari în vârstă de 2 luni sau peste.

IXIARO trebuie avut în vedere pentru administrarea la persoanele care prezintă risc să fie expuse în timpul călătoriei sau în timpul exercitării profesiei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (cu vârste cuprinse între 18 și ≤65 de ani)

Seriile de vaccinare primară sunt formate din două doze de 0,5 ml separate, fiecare în conformitate cu următoarea schemă convențională:

Prima doză în ziua 0.

A doua doză: la 28 de zile după prima doză.

Schema rapidă

Persoanele cu vârste cuprinse între 18 și ≤65 de ani pot să fie vaccinate utilizând schema rapidă după cum urmează:

Prima doză în ziua 0.

A doua doză: la 7 de zile după prima doză.

În cazul ambelor scheme, imunizarea primară trebuie finalizată cu cel puțin o săptămână înainte de expunerea potențială la virusul encefalitei japoneze (VEJ) (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca persoanele care au fost vaccinate cu prima doză de IXIARO să termine ciclul de vaccinare primară cu a 2-a doză de IXIARO.

Dacă nu se finalizează imunizarea primară cu cele două injecții, este posibil să nu se obțină protecția completă împotriva bolii. Există date conform cărora o a doua injecție administrată până la 11 luni de la prima doză determină procente ridicate de seroconversie (vezi pct. 5.1).

Doza de rapel

Înainte de expunerea potențială la VEJ, se va administra o doză de rapel (a treia doză) în decursul celui de-al doilea an (adică 12-24 de luni) de la imunizarea primară.

Persoanele expuse continuu riscului de contactare a virusului encefalitei japoneze (personalul de laborator sau persoanele care locuiesc în zone endemice) trebuie să primească o doză de rapel în luna 12 de la imunizarea primară (vezi pct. 5.1).

Datele de seroprotecție pe termen lung după administrarea primei doze de rapel la 12-24 de luni de la imunizarea primară sugerează că se va administra a doua doză de rapel la 10 ani de la prima doză de rapel, înainte de expunerea potențială la VEJ.

Vârstnici (cu vârste >65 de ani)

Seriile de vaccinare primară sunt formate din două doze de 0,5 ml separate, fiecare în conformitate cu următoarea schemă convențională:

Prima doză în ziua 0.

A doua doză: la 28 de zile după prima doză.

Imunizarea primară trebuie finalizată cu cel puțin o săptămână înainte de expunerea potențială la virusul encefalitei japoneze (VEJ) (vezi pct. 4.4).

Se recomandă ca persoanele care au fost vaccinate cu prima doză de IXIARO să termine ciclul de vaccinare primară cu a 2-a doză de IXIARO.

Dacă nu se finalizează imunizarea primară cu cele două injecții, este posibil să nu se obțină protecția completă împotriva bolii. Există date conform cărora o a doua injecție administrată până la 11 luni de la prima doză determină procente ridicate de seroconversie (vezi pct. 5.1).

Doză de rapel

Similar altor numeroase vaccinuri, răspunsul imun la IXIARO este mai redus la persoanele vârstnice decât la adulții mai tineri. Durata protecției este incertă la persoanele vârstnice, motiv pentru care trebuie avută în vedere administrarea unei doze de rapel (a treia doză) înaintea unei noi expuneri la virusul encefalitei japoneze (EJ). Nu există informații privind seroprotecția pe termen lung după administrarea unei doze de rapel.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 ani și <18 ani

Seriile de vaccinare primară sunt formate din două doze de 0,5 ml administrate separate, fiecare în conformitate cu următoarea schemă:

Prima doză în ziua 0.

A doua doză: la 28 de zile după prima doză.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și <3 ani

Seriile de vaccinare primară sunt formate din două doze de 0,25 ml administrate separate, fiecare în conformitate cu următoarea schemă:

Prima doză în ziua 0.

A doua doză: la 28 de zile după prima doză.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind prepararea unei doze de 0,25 ml pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și <3 ani.

Se recomandă ca persoanele care au fost vaccinate cu prima doză de IXIARO să termine ciclul de vaccinare primară cu a 2-a doză de IXIARO.

Doză de rapel (copii și adolescenți)

Înainte de expunerea potențială la VEJ, se va administra o doză de rapel (a treia doză) în decursul celui de-al doilea an (adică 12-24 de luni) de la imunizarea primară.

Copiii și adolescenții expuși continuu riscului de contactare a virusului encefalitei japoneze (persoanele care locuiesc în zone endemice) trebuie să utilizeze o doză de rapel în luna 12 de la imunizarea primară (vezi pct. 5.1).

Copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 ani și <18 ani trebuie să utilizeze o singură doză de rapel de 0,5 ml.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 14 luni și <3 ani trebuie să utilizeze o singură doză de rapel de 0,25 ml.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind prepararea unei doze de 0,25 ml pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 luni și <3 ani.

Nu există date de seroprotecție pe termen lung după doi ani de la prima doză de rapel administrată la 1 an de la imunizarea primară la copii.

Copii cu vârsta sub 2 luni

Siguranța și eficacitatea IXIARO la copii cu vârsta sub 2 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară în mușchiul deltoid. La sugari, porțiunea antero-laterală a coapsei poate fi utilizată ca loc de injectare. IXIARO nu trebuie niciodată injectat intravascular. Atunci când IXIARO este administrat concomitent cu alte vaccinuri injectabile, acestea trebuie să fie administrate cu seringi separate în locații situate pe partea opusă a corpului.

În mod excepțional, IXIARO poate fi administrat și subcutanat la pacienții cu trombocitopenie sau tulburări hemoragice, deoarece în urma administrării intramusculare poate apărea hemoragie. Administrarea subcutanată poate duce la un răspuns suboptim la vaccin (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, trebuie notat faptul că nu există date clinice de eficacitate care să susțină administrarea pe cale subcutanată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la substanțele reziduale sulfat de protamină, formaldehidă, albumină serică bovină, ADN-ul celulei gazdă, metabisulfid de sodiu (vezi pct. 2), proteinele celulei gazdă.

Nu trebuie administrată a doua doză persoanelor care au reacții de hipersensibilitate după ce li s-a administrat prima doză de vaccin.

Administrarea trebuie amânată la persoanele cu afecțiuni febrile acute severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, se vor înregistra în mod clar denumirea și seria de fabricație corespunzătoare medicamentului administrat.

Similar administrării tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna disponibile tratamentul și supravegherea medicală adecvate pentru a trata reacțiile anafilactice datorate administrării vaccinului. IXIARO nu trebuie, în niciun caz, administrat intravascular.

Similar oricărui vaccin, vaccinarea cu IXIARO poate să nu garanteze protecție în toate cazurile.

IXIARO nu garantează protecție împotriva encefalitei cauzate de alte microorganisme.

Similar altor injecții intramusculare, acest vaccin nu trebuie administrat intramuscular la persoanele cu trombocitopenie, hemofilie sau alte tulburări hemoragice (vezi pct. 4.2).

La adulți, un procent de seroconversie de 29,4% a fost observat la 10 zile de la prima vaccinare i.m. și unul de 97,3% la o săptămână de la a doua vaccinare i.m. în cadrul schemei convenționale. După imunizarea prin utilizarea schemei rapide, a fost observată o rată de seroconversie de 99% la 7 zile după a doua vaccinare i.m.. Ca urmare, imunizarea primară trebuie finalizată cu cel puțin o săptămână înainte de expunerea potențială la virusul encefalitei japoneze (VEJ).

Protecția împotriva encefalitei japoneze nu este asigurată decât după administrarea celei de a doua doze.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a IXIARO cu alte vaccinuri:

Administrarea concomitentă de IXIARO cu vaccinul inactivat împotriva hepatitei A și cu vaccinul antirabic inactivat prin utilizarea a două scheme diferite a fost evaluată în cadrul unor studii clinice. Nu a existat nicio interferență între răspunsului imunologic la virusul encefalitei japoneze (VEJ) și cel la vaccinurile împotriva virusului hepatitei A sau rabiei (vezi pct. 5.1).

Profilurile de siguranță ale IXIARO și ale celorlalte vaccinuri studiate nu au fost compromise atunci când acestea au fost administrate concomitent.

La pacienții aflați sub terapie imunosupresivă sau la cei cu imunodeficiență, este posibil să nu se obțină un răspuns imunologic adecvat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate despre administrarea IXIARO la gravide.

În studiile la animale au fost identificate date de o relevanță clinică neclară (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea IXIARO în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă IXIARO este excretat în laptele uman.

Nu se așteaptă efecte asupra nou-născutului/sugarului, deoarece expunerea sistemică la IXIARO a femeii care alăptează este neglijabilă. Cu toate acestea, în absența datelor și ca o măsură de precauție, administrarea IXIARO trebuie evitată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Un studiu efectuat la șobolani nu a relevat efecte asociate vaccinului asupra funcției de reproducere la femele, greutatea fătului, supraviețuirii și dezvoltării puilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IXIARO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța IXIARO a fost evaluată în studii clinice controlate și necontrolate efectuate la 5.021 adulți sănătoși (din țări ne-endemice) și 1.559 copii și adolescenți (majoritatea acestora din țări endemice).

Aproximativ 40% din subiecții tratați au prezentat reacții adverse sistemice, și aproximativ 54% au prezentat reacții la locul injectării. Ele apar, de obicei, în primele trei zile de la vaccinare, sunt, obișnuit, ușoare și se remit în câteva zile. Nu s-a observat o creștere a numărului de reacții adverse între prima și a doua doză sau după administrarea unei doze de rapel la adulți.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la adulți au inclus cefaleea (20% din subiecți), mialgia (13%), durere la locul de administrare a injecției (33%), sensibilitate la locul de administrare a injecției (33%) și stare de oboseală (12,9%).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la copii și adolescenți includ febră, diaree, sindrom pseudogripal, iritabilitate, durere la locul de administrare a injecției, sensibilitate la locul de administrare a injecției și eritem la locul de administrare a injecției (vezi tabelul 1).

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de următoarele frecvențe:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Subiecți adulți și adulți mai în vârstă (> 65 de ani)

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: limfadenopatie

Rare: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: migrenă, amețeli

Rare: parestezie, nevrită, disgeuzie, sincopă*

Tulburări oculare

Rare: edem palpebral

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij

Tulburări cardiace

Rare: palpitații, tahicardie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață

Mai puțin frecvente: vărsături, diaree, durere abdominală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit, hiperhidroză

Rare: urticarie, eritem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: mialgie
 Mai puțin frecvente: redoare musculo-scheletică, artralgie
 Rare: durere la nivelul extremităților

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: durere la locul de administrare a injecției, sensibilitate la locul de administrare a injecției, stare de oboseală

Frecvente: sindrom pseudogripal, febră, alte reacții la locul de administrare a injecției, de exemplu eritem, întărire, edem, mâncărime

Mai puțin frecvente: frisoane, stare generală de rău, astenie.

Rare: edem periferic.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

*raportată și în cadrul experiențelor după punerea pe piață

Copii și adolescenți (2 luni până la vârsta <18 ani)

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse observate la copii (cu vârste cuprinse între 2 luni și <3 ani) vaccinați cu doza de 0,25 ml și la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 3 ani și <18 ani) vaccinați cu doza de 0,5 ml

	Frecvența reacțiilor adverse (%) în funcție de doză/vârstă	
Clasificare pe aparate, sisteme și organe Termen consacrat	0,25 ml N=783 2 luni până la <3 ani	0,5 ml N=628 3 până la <18 ani
Tulburări hematologice și limfatice		
Limfadenopatie	0,1	0,0
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit alimentar scăzut	8,2	1,9
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	2,9	6,1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Tuse	0,5	0,3
Tulburări gastrointestinale		
Diaree	11,9	1,4
Vărsături	7,3	1,9
Greață	3,9	1,9
Durere abdominală	0,1	0,0
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată tranzitorie	6,3	1,4
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Mialgie	3,0	7,1
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Febră	28,5	10,4
Sindrom pseudo-gripal	10,9	2,9
Iritabilitate	10,9	1,9

Fatigabilitate	3,5	3,5
Eritem la locul injectării	10,0	4,1
Durere la locul injectării	6,1	14,1
Sensibilitate la locul injectării	4,2	14,7
Edem la locul injectării	3,6	2,2
Tumefiere la locul injectării	1,2	1,9
Prurit la locul injectării	0,6	1,6
Investigații diagnostice		
Valori crescute ale enzimelor hepatice	0,5	0,2

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate simptome legate de supradozaj.

Copii și adolescenți:

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj la copii și adolescenți. Administrarea accidentală a unei doze de 0,5 ml de IXIARO la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și <3 ani nu ridică probleme în ceea ce privește siguranța (pct. 5.1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri antivirale, vaccinuri împotriva encefalitei. Codul ATC: J07BA02.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al vaccinurilor împotriva encefalitei japoneze (EJ) nu este bine înțeles. Studiile la animale au arătat că vaccinul determină sistemul imunitar să producă anticorpi împotriva virusului encefalitei japoneze, care sunt de cele mai multe ori protectori. Studii de provocare au fost efectuate la șoareci care au fost tratați cu antiser uman IXIARO. Aceste studii au arătat că aproape toți șoarecii care au avut un titru la testul de neutralizare prin reducerea plăcii de cel puțin 1:10 au fost protejați de provocarea cu virusul letal al encefalitei japoneze.

Eficacitate și siguranță clinică

Nu au fost efectuate studii prospective de eficacitate. Imunogenitatea IXIARO a fost studiată la aproximativ 3.119 subiecți adulți sănătoși incluși în șapte studii randomizate, controlate și cinci studii necontrolate de Fază 3, și la aproximativ 550 de copii sănătoși incluși în două studii clinice randomizate, controlate, și două studii clinice necontrolate de Fază 3.

Studiu pivot de imunogenitate (adulți)

Imunogenitatea vaccinului a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3 randomizat, controlat activ, cu observator neinformant, multicentric, ce a inclus 867 de subiecți sănătoși bărbați și femei, cărora le-a fost administrat IXIARO sau vaccinul JE-VAX autorizat în SUA (într-o schemă de administrare în zilele 0, 7 și

28 prin injectare subcutanată). Criteriul final principal compus a fost procentul de seroconversie (titrul anticorpilor anti-VEJ $\geq 1:10$) și titrurile medii geometrice (TMG) în ziua 56, evaluate prin testul de neutralizare prin reducerea plăcii (PRNT) la nivelul întregii populații de studiu.

În ziua 56, procentul de subiecți care au fost seroconverși a fost similar pentru ambele grupuri de tratament (96,4% față de 93,8% pentru IXIARO respectiv, JE-VAX). TMG a crescut în ziua 56 la 243,6 pentru IXIARO, respectiv, la 102,0 pentru JE-VAX. Răspunsurile imunologice obținute prin administrarea IXIARO nu au fost inferioare celor induse de JE-VAX (Tabelul 2).

Tabelul 2: Procentele de seroconversie și titrurile medii geometrice pentru IXIARO și JE-VAX în populația per protocol. Titrurile de anticorpi neutralizanti împotriva VEJ au fost măsurate împotriva tulpinii VEJ SA₁₄-14-2.

Procent de seroconversie		
Momentul în timp	IXIARO N=365 %(n)	JE-VAX N=370 %(n)
Vizita 0 (Screening)	0	0
Vizita 3 (Ziua 28)	54 (197)	86,8 (321)
Vizita 4 (Ziua 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Titrul mediu geometric (prin testul de neutralizare prin reducerea plăcii)		
Momentul în timp	IXIARO N=365 TMG (n)	JE-VAX N=370 TMG (n)
Vizita 0 (Screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Vizita 3 (Ziua 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Vizita 4 (Ziua 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Efectul vârstei asupra răspunsului imunologic la IXIARO și JE-VAX a fost evaluat ca fiind criteriu final secundar în acest studiu controlat activ, prin compararea subiecților cu vârste ≥ 50 de ani (N=262, vârsta medie de 59,8) cu cei cu vârsta sub 50 de ani (N=605, vârsta medie de 33,9).

Nu au existat diferențe semnificative între procentele de seroconversie ale IXIARO și JE-VAX la subiecții cu vârste <50 de ani față de cei cu vârste ≥ 50 în ziua 28 sau ziua 56 după vaccinare. Titrurile medii geometrice au fost semnificativ mai mari în ziua 28 la subiecții cu vârsta ≥ 50 de ani decât la cei cu vârsta ≥ 50 din grupul JE-VAX (80,9 față de 45,9, $p=0,0236$), dar nu a existat nicio diferență semnificativă în ziua 56 la acest grup de tratament. Nu au existat efecte semnificative ale vârstei asupra titrurilor medii geometrice în grupul cărui i-a fost administrat IXIARO. Nu au existat diferențe semnificative între procentele de seroconversie la subiecții cu vârste <50 de ani în comparație cu cei cu vârste ≥ 50 în ziua 28 sau ziua 56 pentru niciunul dintre grupuri.

Persistența anticorpilor (adulți)

Persistența anticorpilor a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3 de urmărire necontrolat, care a înrolat subiecți care au încheiat două studii pivot și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de IXIARO.

Imunogenitatea pe termen lung la IXIARO a fost evaluată la un subgrup de 181 de subiecți până în luna 24 [populație în intenție de tratament (ITT)] și la 152 de subiecți până în luna 36 de la prima vaccinare cu IXIARO.

Procentele de subiecți cu PRNT₅₀ $\geq 1:10$ și TMG în lunile 2, 6, 12, 24 și 36 sunt rezumate în Tabelul 3 pentru populația ITT.

Tabelul 3: Procentele de subiecți cu PRNT₅₀ $\geq 1:10$ și titrurile medii geometrice (TMG) în lunile 2, 6, 12, 24 și 36 după vaccinarea cu IXIARO (populația ITT)

Momentul în timp	Procentele de subiecți cu $PRNT_{50} \geq 1:10$		TMG	
	% (n/N)	Interval de încredere 95%	TMG (N)	Interval de încredere 95%
Luna 2	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
Luna 6	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
Luna 12	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
Luna 24	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
Luna 36	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Scăderea TMG observată este conform așteptărilor și este comparabilă cu datele de la alte vaccinuri inactivate EJ.

Într-un alt studiu deschis de fază 3 de urmărire, s-a evaluat persistența anticorpilor până la 24 de luni de la vaccinarea primară. În acest studiu de urmărire au fost incluși în total 116 subiecți cărora li s-a administrat schema de vaccinare primară recomandată de IXIARO. Procentele de subiecți cu $PRNT_{50} \geq 1:10$ au fost de 82,8% (Î 95%: 74,9; 88,6, N=116) în luna 6 și de 58,3% în luna 12 (Î 95%: 49,1; 66,9, N=115). În luna 24, 48,3% (Î 95%: 39,4; 57,3, N=116) dintre subiecții care au finalizat imunizarea primară recomandată prezentau încă titruri $PRNT_{50}$ de $\geq 1:10$. TMG la acești subiecți a fost de 16,2 (Î 95%: 13,8; 19,0) în luna 24.

Imunizarea de rapel (adulți)

Într-un studiu deschis de fază 3, necontrolat, s-a administrat o doză de rapel unică de 6 mcg (0,5 ml) IXIARO în luna 15 de la imunizarea primară. Toți cei 198 de subiecți tratați au fost incluși în populațiile ITT și pentru evaluarea siguranței.

Procentele de subiecți cu $PRNT_{50} \geq 1:10$ și TMG în timp sunt rezumate în tabelul 4:

Tabelul 4: Procentele de subiecți cu $PRNT_{50} \geq 1:10$ și TMG înainte și în lunile 1, 6 și 12 de la o doză unică de rapel de 6 mcg (0,5 ml) administrată subiecților la 15 luni de la imunizarea primară recomandată cu IXIARO (populație ITT)

	Procentul de subiecți cu $PRNT_{50} \geq 1:10$		TMG	
		Î 95%		Î 95%
Înainte de rapel, ziua 0 (n=198)	69,2%	[62,4%; 75,2%]	22,5	[19,0; 26,7]
Ziua 28 (n=198)	100,0%	[98,1%; 100,0%]	900,1	[742,4; 1091,3]
Luna 6 (n=197)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	487,4	[390,7; 608,1]
Luna 12 (n=194)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	361,4	[294,5; 443,5]

Persistența anticorpilor după imunizarea de rapel (adulți)

Într-o fază de extensie deschisă, necontrolată a studiului de rapel descris mai sus, 67 de subiecți au fost urmăriți pentru a identifica titrurile anticorpilor neutralizanți anti-VEJ la aproximativ 6 ani de la administrarea unei doze de rapel. 96% dintre subiecți (64/67) prezentau încă concentrații protectoare de anticorpi ($PRNT_{50} \geq 1:10$), cu valori TMG 148 (Î 95%: 107; 207). S-a aplicat modelarea matematică pentru a proiecta durata medie de protecție. Pe baza acestui model, se estimează că durata medie de protecție va fi de 14 ani și 75% dintre persoanele care au fost vaccinate vor menține concentrația protectoare de anticorpi ($PRNT_{50} \geq 1:10$) timp de 10 ani. Prin urmare, trebuie administrată a doua doză de rapel la 10 ani de la prima doză de rapel, la 1 an de la imunizarea primară, înainte de expunerea potențială la VEJ.

Schema de imunizare rapidă (adulți)

Imunogenicitatea IXIARO administrat prin utilizarea unei scheme de vaccinare rapidă a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, randomizat, cu observator neinformant. Unui număr total de 217 subiecți cu vârste cuprinse între 18 și ≤ 65 de ani le-a fost administrat IXIARO împreună cu vaccin antirabic inactivat (Rabipur) prin utilizarea unei scheme de imunizare rapidă în Ziua 0 și în Ziua 7, iar unui număr de 56 de subiecți li s-a administrat numai IXIARO prin utilizarea schemei convenționale de imunizare în Ziua 0 și în

Ziua 28. Proporția subiecților care au prezentat seroconversie la 7 și la 28 de zile după ultima imunizare a fost similară pentru ambele scheme. Ratele de seroconversie și titrurile de anticorpi au rămas de asemenea comparabil crescute până la 12 luni după prima imunizare în pentru ambele scheme de imunizare (Tabelul 5).

Schema rapidă a fost testată pentru administrarea concomitentă de IXIARO și Rabipur, dar aceasta poate să fie de asemenea utilizată și pentru administrarea doar a IXIARO deoarece nu a fost observată nicio interferență imunitară între cele două vaccinuri (vezi pct. 4.5).

Tabelul 5: Ratele de seroconversie și titrurile mediei geometrice (TMG) pentru anticorpii neutralizanți anti-VEJ în Zilele 0, 14, 21, 35, 56 și 365 după imunizarea cu IXIARO și vaccin antirabic inactivat prin utilizarea unei scheme de vaccinare rapidă și doar cu IXIARO prin utilizarea unei scheme convenționale (la populația cuprinsă în protocol)

	Rata de seroconversie (Rata subiecților cu $PRNT_{50} \geq 1:10$)		TMG (testul de neutralizare prin reducerea plăcii)	
	Schema rapidă % (n/N)	Schema convențională % (n/N)	Schema rapidă (N)	Schema convențională (N)
Schema de vaccinare	IXIARO Ziua 0, 7 Rabipur Ziua 0, 3, 7	IXIARO Ziua 0, 28 -	IXIARO Ziua 0, 7 Rabipur Ziua 0, 3, 7	IXIARO Ziua 0, 28 -
Ziua 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Ziua 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Ziua 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Ziua 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Ziua 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Ziua 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = nu este cazul

Imunizarea primară incompletă (adulți)

Imunogenitatea dozelor de rapel a fost evaluată, de asemenea, într-un studiu pentru investigarea persistenței imunității în urma administrării unor scheme diferite de imunizare primară (2x6 mcg: N=116, 1x12mcg: N=116 sau 1x6 mcg: N=117). S-a administrat o doză unică de rapel de 6 mcg (0,5 ml) la 11 sau 23 de luni de la prima doză administrată subiecților, care au fost determinați seronegativi (titruri $PRNT_{50} < 1:10$) în luna 6 și/sau luna 12 de la imunizarea primară. Rezultatele indică faptul că a doua injecție din seria de imunizare primară poate fi administrată până la 11 luni de la prima doză. Răspunsurile imune la următoarele doze în diferite momente de timp după imunizarea primară completă sau incompletă sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6: PSC și TMG la patru săptămâni după o doză unică de rapel de 6 mcg administrată la subiecți cu $PRNT_{50} < 1:10$ ($PRNT_{50} < 1:10$ înseamnă că subiectul nu mai este seroprotejat) în luna 11 sau luna 23 de la imunizarea primară recomandată (2x 6 mcg) sau imunizarea primară incompletă (1x6 mcg) cu IXIARO (populație ITT)

	(n/N)	PSC	TMG	[Î 95%I]
Rapel după imunizarea primară recomandată (2x6 mcg)				
Rapel în luna 11	(17/17)	100%	673,6	[378,7; 1198,2]
Rapel în luna 23	(27/27)	100%	2536,7	[1467,7; 4384,4]
A doua doză după imunizarea primară incompletă (1x6 mcg)				
A doua doză în luna 11	(99/100)	99%	504,3	[367,3; 692,3]
A doua doză în luna 23	(5/5)	100%	571,4	[88,2; 3702,9]

Administrare concomitentă (adulți)

Administrarea concomitentă de IXIARO și vaccin inactivat împotriva virusului hepatitei A (VHA) (HAVRIX 1440)

Administrarea concomitentă a IXIARO și a vaccinului inactivat împotriva virusului hepatitei A (VHA) (HAVRIX 1440) a fost studiată într-un singur studiu clinic. Nu a existat nicio interferență între răspunsul imunitar la virusul EJ respectiv, la VHA. Administrarea concomitentă a IXIARO și a vaccinului inactivat împotriva hepatitei A s-a dovedit a nu fi inferioară vaccinărilor separate, în ceea ce privește TMG ale anticorpilor neutralizanți anti virus EJ și celor anti-HVA și procentele de seroconversie pentru ambele tipuri de anticorpi (tabelul 7).

Tabelul 7: Procentele de seroconversie și titrul mediu geometric ale anticorpilor neutralizanți anti-VEJ în ziua 56 și procentele de seroconversie și titrul mediu geometric ale anticorpilor anti-VHA în ziua 28 în populația de protocol

Procentele de seroconversie și titrul mediu geometric ale anticorpilor neutralizanți anti VEJ în ziua 56			
	% cu PSC	TMG	Î 95%
Grupul C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Grupul A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Procentele de seroconversie și titrul mediu geometric ale anticorpilor anti-VHA în ziua 28			
	% cu PSC	TMG	Î 95%
Grupul C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Grupul B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Administrarea concomitentă de IXIARO și vaccin antirabic inactivat (Rabipur):

În cadrul unui studiu de fază 3 cu observator neinformant, a fost studiată administrarea concomitentă de IXIARO și Rabipur la adulții cu vârste cuprinse între 18 și ≤65 de ani comparativ cu vaccinările respective administrate separat prin utilizarea schemei convenționale. Nu a fost observată nicio interferență în ceea ce privește titrul mediei geometrice (TMG) și ratele de seroconversie pentru anticorpilor neutralizanți anti-VEJ (Tabelul 8). De asemenea, nu a existat nicio interferență cu răspunsul imun la Rabipur.

Tabelul 8: Ratele de seroconversie (RSC) (rata subiecților cu PRNT₅₀≥1:10) și titrul mediei geometrice (TMG)(testul de neutralizare prin reducerea plăcii) pentru anticorpilor neutralizanți anti-VEJ după administrarea de IXIARO și Rabipur prin utilizarea schemei convenționale, la populația cuprinsă în protocol

Ratele de seroconversie și titrul mediu geometric pentru anticorpilor neutralizanți anti-VEJ în Ziua 56		
	PSC [%] (n/N)	TMG [95% Î] (N)

IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254 - 352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252 - 451] (49)

Schemele de vaccinare: IXIARO: Ziua 0/28, Rabipur: Ziua 0/7/28.

Imunogenicitatea la persoanele vârstnice (cu vârste > 65 de ani)

Imunogenicitatea IXIARO a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic deschis, necontrolat, efectuat la 200 de persoane vârstnice sănătoase cu vârste cuprinse între >65 și 83 de ani, care a inclus și subiecți cu boli de fond stabile cum ar fi hipercolesterolemie, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare sau diabet zaharat non insulino-dependent. Anticorpilor neutralizanți anti-VEJ au fost determinați la 42 de zile după a doua doză din cadrul seriei primare (Ziua 70). Persoanele vârstnice au un răspuns imun la vaccinare mai redus comparativ cu adulții mai tineri sau copii în ceea ce privește ratele de seroconversie (procentul subiecților cu titrul PRNT₅₀ ≥ 1:10) și titrurile medii geometrice (Tabelul 9).

Tabelul 9: Ratele de seroconversie și titrul mediu geometric pentru anticorpilor neutralizanți anti-VEJ în Ziua 70 în cadrul Populației cu intenție de tratament pentru întreaga populație de studiu și stratificate în funcție de vârstă

Ratele de seroconversie și titrul mediu geometric pentru anticorpilor neutralizanți anti-VEJ în Ziua 70				
	n / N	RSC	TMG	Î 95%
Populația totală inclusă în studiu	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Grupa de vârstă >65 - < 75 de ani	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Grupa de vârstă ≥ 75 de ani	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază 2 efectuat la copii mici sănătoși din India, cu vârste cuprinse între ≥1 an și <3 ani, 24 copii au fost vaccinați cu IXIARO în doză de 0,25 ml (doza aprobată pentru această grupă de vârstă), iar 24 copii au fost vaccinați cu 0,5 ml, doza pentru adulți. Datele sunt limitate, însă nu au existat diferențe în ceea ce privește profilul siguranței între doza de 0,25 ml și doza de 0,5 ml la această grupă de vârstă.

Imunogenitatea și siguranța IXIARO la copii și adolescenți într-o țară unde VEJ este endemic

Siguranța și imunogenitatea IXIARO au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, deschis, desfășurat în Filipine, unde VEJ este endemic. Profilul siguranței IXIARO a fost comparat cu vaccinurile martor Havrix (vaccin pentru hepatita A, formula pediatrică 720 EL.U./0,5 ml) și Prevenar (vaccin pneumococic conjugat cu 7 valențe [proteina difterică CRM197]). Evaluarea imunogenității a fost realizată la un subset din populația studiului și a inclus determinarea procentelor de seroconversie (PSC) definite pe baza titrurilor de anticorpi neutralizanți anti-VEJ ≥ 1:10, proporția subiecților care au obținut o creștere de cel puțin patru ori a titrurilor de anticorpi și titrurile medii geometrice (TMG) în Ziua 56 și Luna 7, în funcție de doză și de grupa de vârstă. Răspunsurile imunologice determinate de IXIARO sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: Procentele de seroconversie, procentele de subiecți cu o creștere de cel puțin 4 ori a titrurilor de anticorpi neutralizanți anti-VEJ și Titrurile Medii Geometrice la valoarea inițială, în Ziua 56 și în Luna 7, stratificate în funcție de grupa de vârstă, în populația cu intenție de tratament

Doza de vaccin	0,25 ml			0,5 ml	
Grupa de vârstă	2 luni –	6 luni –	1 an –	3 ani -	12 ani -

	<6 luni	<12 luni	< 3 ani	< 12 ani	< 18 ani
Procentele de seroconversie % (n/N)					
Înainte de vaccinare	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Ziua 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Luna 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Proporția subiecților care obțin o creștere ≥ 4 ori a titrurilor de anticorpi anti-VEJ % (n/N)					
Ziua 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Luna 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Titrurile medii geometrice (N)					
Înainte de vaccinare	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Ziua 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Luna 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Titrurile negative înainte de vaccinare au fost imputate la 5.

Siguranța și tolerabilitatea au fost evaluate la întreaga populație a studiului. Părinții sau subiecții au înregistrat pe un jurnal de studiu evenimentele adverse produse în primele șapte zile după fiecare vaccinare. Părinții sau subiecții au fost rugați să raporteze spontan orice eveniment advers în ziua celei de-a doua vaccinări și la vizitele efectuate în persoană, inclusiv la examenul medical la 28 de zile (Ziua 56) și la 6 luni (Luna 7) după a doua doză. Profilul siguranței IXIARO a fost comparabil cu cel al vaccinului Havrix sau Prevenar.

Persistența anticorpilor și doza de rapel la copii și adolescenți într-o țară unde VEJ este endemic

Persistența anticorpilor neutralizanți anti-VEJ după imunizarea primară și siguranța și imunogenitatea unei doze de rapel IXIARO administrate la 12 luni de la imunizarea primară au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, deschis, desfășurat în Filipine, unde VEJ este endemic (300 de copii cu vârsta medie de 5,3 ani, grupă de vârstă 1,2 - 17,3 ani). 150 de copii au fost urmăriți timp de trei ani fără rapel, altor 150 de copii li s-a administrat o doză de rapel după 1 an (0,25 ml dacă aveau vârsta <3 ani la momentul rapelului, 0,5 ml dacă aveau vârsta minimă de 3 ani) și au fost urmăriți încă doi ani. Procentul de seroprotecție (PSP) definit ca titru de anticorpi neutralizanți $\geq 1:10$ și titrurile medii geometrice (TMG) sunt prezentate în Tabelul 11. Doza de rapel a condus la creșterea pronunțată a TMG, iar procentul de seroprotecție s-a menținut la 100% la doi ani de la rapel.

Tabelul 11: Procentele de seroprotecție și titrurile medii geometrice cu și fără rapel cu IXIARO în lunile 12, 13, 24 și 36, în populația cu intenție de tratament

	Fără rapel N=150	Doză de rapel administrată la 12 luni de la imunizarea primară N=149	
Moment în timp după imunizarea primară		Doză de rapel de 0,25 ml N=81	Doză de rapel de 0,5 ml N=67
Procent de seroprotecție % (n/N)			
Luna 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)

Luna 13	n.a.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Luna 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Luna 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Titrul mediu geometric			
Luna 12	46	67	40
Luna 13	n.a.	2911	1366
Luna 24	50	572	302
Luna 36	59	427	280

n.a. = nu este cazul

Imunogenitate și siguranță la copii și adolescenți din țări ne-endemice

Siguranța și imunogenitatea IXIARO au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, necontrolat, desfășurat în Statele Unite, Europa și Australia, efectuat cu subiecți sănătoși de sex masculin și feminin, pentru care sunt planificate deplasări în zone endemice pentru VEJ. Copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între ≥ 3 ani și < 18 ani au fost vaccinați cu două doze de vaccin de 0,5 ml, iar copiii cu vârste cuprinse între ≥ 2 luni și < 3 ani au fost vaccinați două doze de vaccin de 0,25 ml în Ziua 0 și în Ziua 28, prin injectare intramusculară. Datele de imunogenitate au fost evaluate la 64 de subiecți. Valorile PSC și TMG sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Procentele de seroconversie și titrurile medii geometrice ale anticorpilor neutralizanți anti-VEJ, în funcție de doza de vaccin și de grupa de vârstă. Populație cu intenție de tratament

	Doza de IXIARO	Momentul în timp	PSC n / N	TMG	ÎI 95%
Grupa de vârstă cuprinsă între ≥ 2 luni și < 3 ani	0,25 ml	Ziua 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Luna 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Grupa de vârstă cuprinsă între ≥ 3 ani și < 18 ani	0,5 ml	Ziua 56	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Luna 7	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Persistența anticorpilor la copii și adolescenți din țări neendemice

Persistența anticorpilor a fost evaluată la trei ani de la vaccinarea primară cu IXIARO în cadrul unui studiu clinic deschis, necontrolat, de urmărire, desfășurat în Statele Unite, Europa și Australia. Datele de imunogenitate au fost evaluate la 23 de subiecți, cu vârsta medie de 14,3 ani, grupa de vârstă 3-18 ani). Valorile PSP și TMG sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Procentele de seroprotecție și titrul mediu geometric al anticorpilor neutralizanți anti-VEJ, în funcție de doza de vaccin și de grupa de vârstă. Populație cu intenție de tratament

	Procent de seroprotecție (Rata subiecților cu PRNT ₅₀ ≥ 1:10) % (n/N)		Titrul mediu geometric (testul de neutralizare prin reducerea plăcii) TMG [Î 95%]	
	După imunizare primară cu doză de 0,25 ml	După imunizare primară cu doză de 0,5 ml	După imunizare primară cu doză de 0,25 ml	După imunizare primară cu doză de 0,5 ml
Luna 12	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Luna 24	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.a.]	75 [46; 124]
Luna 36	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.a.]	61 [35; 106]

n.a. Intervalul de încredere 95% nu a putut fi stabilit (date de la un singur subiect)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele despre toxicitatea non-clinică sunt limitate.

Într-un studiu de toxicitate asupra reproducerii și prenatal/postnatal, nu au fost evidențiate efecte legate de vaccin asupra reproducerii, greutatea la naștere, supraviețuirii și dezvoltării puiului. Cu toate acestea, osificarea incompletă a unor părți ale scheletului a fost observată la grupul ce a primit 2 doze, dar nu la grupul care a primit 3 doze. În prezent, este dificil de explicat dacă acest fenomen este legat de tratament sau nu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție salină tampon fosfat alcătuită din:

Clorură de sodiu
Dihidrogenofosfat de potasiu
Hidrogenofosfat de disodiu
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-o seringă pre-umplută (sticlă de tip I) prevăzută cu un piston (elastomer din clorobutil). Mărimea ambalajului este de o seringă cu sau fără un ac separat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Seringa pre-umplută este prevăzută pentru o singură utilizare și nu trebuie folosită pentru mai mult de o persoană. Seringa pre-umplută este pregătită pentru utilizare. Dacă nu este furnizat un ac, se va utiliza un ac steril.

A nu se utiliza dacă blisterul nu este intact sau ambalajul este deteriorat.

În timpul păstrării, se poate observa formarea unei depuneri fine albe cu un supernatant limpede incolor. Înainte de administrare, agitați bine seringă pentru a obține o suspensie omogenă, opalescentă, de culoare albă. A nu se administra dacă după agitare observați că se mențin particule în suspensie sau culoarea suspensiei se modifică sau seringă pare să prezinte deteriorări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații cu privire la administrarea unei doze de 0,5 ml de IXIARO la persoane cu vârsta de cel puțin 3 ani

Pentru administrarea completă a dozei de 0,5 ml, urmați pașii de mai jos:

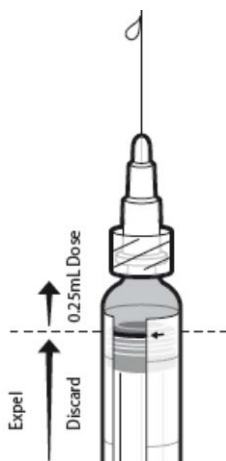
1. Agitați seringă pentru a obține o suspensie omogenă.
2. Răsucind cu atenție, îndepărtați capacul care protejează vârful seringii. Nu încercați să rupeți sau să trageți de vârful seringii, deoarece acest lucru poate deteriora seringă.
3. Atașați un ac la seringă pre-umplută.

Informații pentru pregătirea unei doze de 0,25 ml de IXIARO pentru administrare la copii cu vârsta sub 3 ani

Pentru administrarea unei doze de 0,25 ml la copii cu vârste cuprinse între 2 luni și < 3 ani, urmați pașii de mai jos:

1. Agitați seringă pentru a obține o suspensie omogenă.
2. Răsucind cu atenție, îndepărtați capacul care protejează vârful seringii. Nu încercați să rupeți sau să trageți de vârful seringii, deoarece acest lucru poate deteriora seringă.
3. Atașați un ac la seringă pre-umplută.
4. Mențineți seringă în poziție verticală.
5. Apăsăți pistonul până când capătul acestuia ajunge în dreptul liniei roșii de pe rezervorul seringii, indicată de săgeata roșie (vezi Figura 1)*, pentru a elimina volumul în exces.
6. Atașați un nou ac steril înainte de a injecta volumul rămas.

* Dacă ați apăsă pistonul dincolo de linia roșie, nu mai este garantată administrarea unei doze complete de 0,25 ml, și trebuie utilizată o nouă seringă.



**Figura 1: Pregătire
pentru administrarea
dozei de 0,25 ml**

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 martie 2009
Data ultimei reînnoiri: 28 februarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

<{LL/AAAA}>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

Eliberarea oficială a seriei

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IXIARO suspensie injectabilă
Vaccin împotriva encefalitei japoneze (inactivat, adsorbit)
Formă de prezentare pentru adulți, adolescenți și copii

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) de Ixiaro conține:
6 AU (Unități antigen, care corespund unei potențe de ≤ 460 ng DE₅₀) din tulpina SA₁₄-14-2 inactivată a virusului encefalitei japoneze (produsă pe celule Vero) adsorbită pe hidroxid de aluminiu hidratat (aproximativ 0,25 mg Al³⁺).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienților:
Soluție tampon fosfat alcătuită din clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.
0,5 ml doză unică într-o seringă pre-umplută.
0,5 ml doză unică într-o seringă pre-umplută + 1 ac

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (i.m.).
A se agita pentru a forma o suspensie uniformă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se injecta intravascular.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC: {număr}

SN: {număr}

NN: {număr}

<Nu este cazul.>

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Folia blisterului

Folie goală albă fără nicio informație tipărită.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta seringii pre-umplute

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IXIARO suspensie injectabilă
Vaccin împotriva encefalitei japoneze
Administrare intramusculară (i.m.)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză, 0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider
A nu se congela.

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

IXIARO suspensie injectabilă

Vaccin împotriva encefalitei japoneze (inactivat, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar ca dumneavoastră și copilul dumneavoastră să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IXIARO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră să utilizați IXIARO
3. Cum să utilizați IXIARO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IXIARO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IXIARO și pentru ce se utilizează

IXIARO este un vaccin împotriva virusului encefalitei japoneze.

Vaccinul determină organismul să își producă propria protecție (anticorpi) împotriva acestei boli.

IXIARO se administrează pentru prevenirea infecției cu virusul encefalitei japoneze (VEJ). Acest virus se găsește mai ales în Asia și este transmis oamenilor prin fânțarii care au înțepat un animal infectat (de exemplu porci). Mulți oameni infectați dezvoltă simptome ușoare sau nu dezvoltă deloc simptome. La persoanele care dezvoltă boala severă, EJ debutează, de obicei, ca o boală asemănătoare gripei, cu febră, frisoane, fatigabilitate, dureri de cap, greață și vărsături. De asemenea, în stadiile inițiale ale bolii, pot apărea confuzie și agitație.

IXIARO trebuie administrat doar adulților, adolescenților, copiilor și sugarilor cu vârsta de cel puțin 2 luni care călătoresc în țări unde EJ este endemică sau care sunt expuși riscului de a contacta boala prin activitatea lor profesională.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră să utilizați IXIARO

Nu utilizați IXIARO:

- dacă dumneavoastră sunteți și/sau copilul dumneavoastră este alergic (hipersensibil) la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă dumneavoastră ați dezvoltat și/sau copilul dumneavoastră a dezvoltat o reacție alergică după administrarea anterioară a unei doze de IXIARO. Semnele unei reacții alergice pot să includă erupție pe piele însoțită de senzație de mâncărime, senzația de lipsă de aer și umflarea feței sau a limbii.
- dacă dumneavoastră sunteți și/sau copilul dumneavoastră este bolnav având febră mare. În acest caz, medicul dumneavoastră va amâna vaccinarea.

Atenționări și precauții

IXIARO nu trebuie injectat într-un vas de sânge.

Imunizarea primară trebuie finalizată cu cel puțin o săptămână anterior de expunerea potențială la VEJ.

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă dumneavoastră ați manifestat și/sau copilul dumneavoastră a manifestat probleme de sănătate după administrarea anterioară a vreunui vaccin.
- dacă dumneavoastră aveți și/sau copilul dumneavoastră are alte alergii cunoscute.
- dacă dumneavoastră aveți și/sau copilul dumneavoastră are tulburări hemoragice (o boală care determină o sângerare mai mare decât în mod normal) sau o reducere a numărului de plachete sanguine, care crește riscul de sângerare sau vânăătăi (trombocitopenie).
- dacă copilul dumneavoastră are vârsta sub 2 luni, pentru că IXIARO nu a fost testat la sugari sub vârsta de 2 luni.
- dacă sistemul imunitar al dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră nu funcționează corespunzător (imunodeficiență) sau dacă dumneavoastră luați și/sau copilul dumneavoastră ia medicamente care afectează sistemul imunitar (cum este un medicament numit cortizon sau medicamente pentru cancer).

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile și beneficiile administrării IXIARO.

Vă rugăm să aveți în vedere că:

- IXIARO nu poate cauza boala, ci protejează împotriva ei.
- IXIARO nu va preveni infecțiile cauzate de alte virusuri decât virusul encefalitei japoneze.
- Similar oricărui alt vaccin, este posibil ca vaccinarea cu IXIARO să nu ofere protecție în toate cazurile.
- Trebuie să luați măsuri corespunzătoare pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră pentru a reduce înțepăturile de țânțari (îmbrăcăminte adecvată, utilizarea de substanțe de respingere, plase pentru țânțari) chiar și după administrarea IXIARO.

IXIARO împreună cu alte medicamente

Studiile la oameni pentru evaluarea eficacității și siguranței medicamentelor (studii clinice) au arătat că IXIARO poate fi administrat în același timp cu vaccinul împotriva hepatitei A și cu vaccinul antirabic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră luați și/sau copilul dumneavoastră ia sau ați/a luat recent, sau ați/ar putea lua, orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau dacă vi s-a administrat recent orice alt vaccin.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Există date limitate despre administrarea IXIARO la gravide sau femeile care alăptează.

Ca măsură de precauție, trebuie evitată administrarea IXIARO în timpul sarcinii sau alăptării.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

IXIARO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

IXIARO conține potasiu și sodiu

Acest medicament conține potasiu, în cantitate mai mică de 1 mmol (39 mg) pentru o doză unică de 0,5 ml, adică practic nu conține potasiu, și sodiu în cantitate mai mică de 1 mmol (23 mg) pentru o doză unică de 0,5 ml, adică practic nu conține sodiu. Acest medicament poate conține urme de metabisulfid de sodiu rezidual care se situează sub limita de detectare.

3. Cum să utilizați IXIARO

Doza recomandată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste este de 2 injecții în total, fiecare administrată în doză de 0,5 ml:

- prima injecție în ziua 0
- a doua injecție la 28 de zile de la prima injecție (ziua 28).

Adulții cu vârste cuprinse între 18 și ≤65 de ani pot să fie vaccinate după cum urmează:

- prima injecție în ziua 0
- a doua injecție la 7 de zile după prima injecție (Ziua 7).

Sugari și copii cu vârste cuprinse între 2 luni și <3 ani

Doza recomandată pentru sugari și copii cu vârste cuprinse între 2 luni și < 3 ani este de 2 injecții în total, fiecare administrată în doză de 0,25 ml:

- prima injecție în ziua 0
- a doua injecție la 28 de zile de la prima injecție (ziua 28).

Pentru instrucțiuni cu privire la pregătirea dozei de 0,25 ml, vă rugăm să consultați secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Aveți grijă ca dumneavoastră să finalizați și/sau copilul dumneavoastră să finalizeze schema completă de vaccinare alcătuită din 2 injecții. A doua injecție trebuie administrată cu cel puțin o săptămână înainte de a risca, dumneavoastră să fiți și/sau copilul dumneavoastră să fie, expus virusului encefalitei japoneze. În caz contrar, este posibil ca dumneavoastră să nu fiți și/sau copilul dumneavoastră să nu fie complet protejat împotriva acestei boli.

Pentru adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta minimă 1 an, este posibil să se administreze o doză de rapel în timpul celui de-al doilea an (adică la 12-24 de luni) de la prima doză de imunizare primară recomandată. La adulți, se poate administra o a doua doză de rapel la 10 ani de la prima doză de rapel. La persoanele vârstnice (> 65 de ani), se poate administra mai devreme prima doză de rapel. Medicul dumneavoastră va decide asupra necesității și momentului de administrare a dozelor de rapel.

Administrare

IXIARO este injectat în mușchiul brațului dumneavoastră sau copilului dumneavoastră (mușchiul deltoid) de către medicul dumneavoastră sau o asistentă. Nu trebuie injectat într-un vas de sânge. În cazul în care dumneavoastră aveți și/sau copilul dumneavoastră are o tulburare hemoragică, medicul dumneavoastră poate decide administrarea vaccinului sub piele (subcutanat).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să utilizați IXIARO

Dacă dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră nu ați/a mers să vi se administreze una dintre injecțiile programate, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră pentru o nouă programare pentru a doua injecție. Fără cea de-a doua injecție dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră nu veți/va fi protejat complet împotriva bolii. Există date conform cărora a doua injecție se poate administra până la 11 luni de la prima.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse enumerate mai jos au fost observate în timpul studiilor clinice. Ele apar, de obicei, în primele 3 zile de la vaccinare, sunt, de obicei, ușoare și dispar în câteva zile.

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10):

durere de cap, durere musculară, durere la locul de administrare a injecției, sensibilitate la locul de administrare a injecției, stare de oboseală

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

Greață, sindrom asemănător gripei, febră, alte reacții la locul de administrare a injecției (de exemplu, înroșire, întărire, umflare, mâncărime)

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000):

vărsături, erupție trecătoare pe piele, modificări ale ganglionilor limfatici, migrenă (durere de cap pulsatilă, acompaniată frecvent de greață și vărsături și sensibilitate la lumină), amețeli, vertij (senzație de rotire), diaree, durere abdominală, transpirații în exces, mâncărime, frisoane, stare generală de rău, redoare musculo-scheletică, dureri articulare, slăbiciune, rezultate anormale ale testelor hepatice de laborator (creșterea enzimelor hepatice)

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000):

palpitații, bătaii rapide ale inimii, dificultăți în respirație, senzație anormală la nivelul pielii (de exemplu înțepături), urticarie, înroșire a pielii, durere la nivelul picioarelor sau brațelor, deficit de plachete sanguine, inflamație a nervilor, umflare a picioarelor și umflare a gleznelor, tulburare a senzației a gustului, umflarea pleoapelor, leșin

Reacții adverse suplimentare la copii cu vârste cuprinse între 2 luni și <3 ani

La copiii cu vârste cuprinse între 2 luni și <3 ani, au fost observate mai frecvent următoarele reacții adverse, prin comparație cu copii cu vârste cuprinse între 3 ani și <12 ani, adolescenți și adulți:

Foarte frecvente: febră (28,9%), diaree (11,8%), stare de boală asemănătoare gripei (11,2%), iritabilitate (11,0%)

Frecvente: pierderea apetitului alimentar, vărsături, erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente: tuse

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IXIARO

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela. Dacă vaccinul a fost congelat nu trebuie administrat.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care dumneavoastră și/sau copilul dumneavoastră nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IXIARO

1 doză (0,5 ml) de IXIARO conține:

tulpina SA₁₄₋₁₄₋₂ (inactivată)^{1,2} a virusului encefalitei japoneze 6 AU³
corespunzătoare unei potențe de ≤460 ng DE₅₀

¹ produsă pe celule Vero

² adsorbită pe hidroxid de aluminiu, hidratat (aproximativ 0,25 miligrame Al³⁺)

³ unități antigen

Hidroxidul de aluminiu este inclus în acest vaccin ca adjuvant.

Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de disodiu, apă pentru preparate injectabile

Cum arată IXIARO și conținutul ambalajului

IXIARO este o suspensie injectabilă (0,5 ml într-o seringă din sticlă cu sau fără un ac separat, mărimea ambalajului de o seringă).

IXIARO este o suspensie sterilă albă și ușor lăptoasă, care devine omogenă după agitare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austria

E-mail: infoixiaro@valneva.com

Fabricantul:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austria

Pentru informații referitoare la acest medicament, adresați-vă Deținătorului autorizației de punere pe piață la următoarea adresă de e-mail:

infoixiaro@valneva.com

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>. Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Seringa pre-umplută este prevăzută pentru o singură utilizare și nu trebuie folosită pentru mai mult de o persoană. Seringa pre-umplută este pregătită pentru utilizare. Dacă nu este furnizat un ac, se va utiliza un ac steril.

A nu se utiliza dacă blisterul nu este intact sau ambalajul este deteriorat.

În timpul păstrării, se poate observa formarea unei depuneri fine albe cu un supernatant limpede incolor. Înainte de administrare, agitați bine seringă pentru a obține o suspensie omogenă, opalescentă, de culoare albă. A nu se administra dacă după agitare observați că se mențin particule în suspensie sau culoarea suspensiei se modifică, sau seringă pare să prezinte deteriorări.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Informații cu privire la administrarea unei doze de 0,5 ml de IXIARO la persoane cu vârsta de cel puțin 3 ani

Pentru administrarea completă a dozei de 0,5 ml, urmați pașii de mai jos:

1. Agitați seringă pentru a obține o suspensie omogenă.
2. Răsucind cu atenție, îndepărtați capacul care protejează vârful seringii. Nu încercați să rupeți sau să trageți de vârful seringii, deoarece acest lucru poate deteriora seringă.
3. Atașați un ac la seringă pre-umplută.

Informații pentru pregătirea unei doze de 0,25 ml de IXIARO pentru administrare la copii cu vârsta sub 3 ani

Pentru administrarea unei doze de 0,25 ml la copii cu vârste cuprinse între 2 luni și < 3 ani, urmați pașii de mai jos:

1. Agitați seringă pentru a obține o suspensie omogenă.
2. Răsucind cu atenție, îndepărtați capacul care protejează vârful seringii. Nu încercați să rupeți sau să trageți de vârful seringii, deoarece acest lucru poate deteriora seringă.
3. Atașați un ac la seringă pre-umplută.
4. Mențineți seringă în poziție verticală.
5. Apăsăți pistonul până când capătul acestuia ajunge în dreptul liniei roșii de pe rezervorul seringii, indicată de săgeata roșie (vezi Figura 1)*, pentru a elimina volumul în exces.
6. Atașați un nou ac steril înainte de a injecta volumul rămas.

*Dacă ați apăsă pistonul dincolo de linia roșie, nu mai este garantată administrarea unei doze complete de 0,25 ml, și trebuie utilizată o nouă seringă.

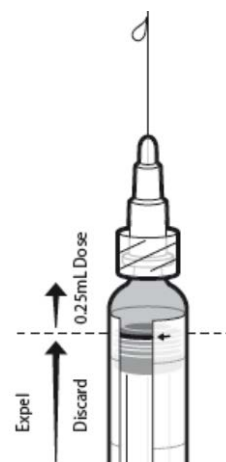


Figura 1: Pregătire pentru administrarea dozei de 0,25 ml