

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IXIARO, zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana, adsorbowana)

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) szczepionki IXIARO zawiera:

wirus japońskiego zapalenia mózgu, szczep SA<sub>14-14-2</sub> (inaktywowany)<sup>1,2</sup> 6 AU<sup>3</sup>  
co odpowiada mocy ≤ 460 ng ED<sub>50</sub>

<sup>1</sup> namnożony w komórkach Vero

<sup>2</sup> adsorbowany na glinu wodorotlenku, uwodnionym (około 0,25 miligramów Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> jednostek antygenu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę i mniej niż 1 mmol (39 mg) sodu na dawkę.

Sól fizjologiczna buforowana fosforanami 0,0067 M (w PO<sub>4</sub>) o następującym składzie:

NaCl – 9 mg/ml

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,144 mg/ml

Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,795 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Przezroczysty płyn z białym osadem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie szczepionki IXIARO jest wskazane w celu wytworzenia czynnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko japońskiemu zapaleniu mózgu u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 2 miesięcy.

Zastosowanie szczepionki IXIARO należy rozważyć u osób, u których występuje zwiększone ryzyko narażenia wynikające z odbywania podróży lub charakteru pracy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Dorośli (18-65 lat)*

Pierwotna seria szczepień składa się z dwóch oddzielnych dawek, każda po 0,5 ml zgodnie z następującym schematem konwencjonalnym:

Pierwsza dawka podana w dniu 0.

Druga dawka: 28 dni po dawce pierwszej.

Schemat przyspieszony

Osoby w wieku 18-65 lat mogą być szczepione zgodnie z następującym schematem przyspieszonym:  
Pierwsza dawka podana w dniu 0.  
Druga dawka: 7 dni po pierwszej dawce.

W przypadku obu schematów pierwotne uodpornienie powinno być zakończone co najmniej tydzień przed możliwą ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu (JEV) (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki IXIARO, 2-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego ukończyły również szczepionką IXIARO.

Jeżeli szczepienie pierwotne (dwa wstrzyknięcia) nie zostanie zakończone, pełna ochrona przed zachorowaniem może nie być zapewniona Według niektórych danych wysokie wskaźniki serokonwersji uzyskuje się po podaniu drugiej dawki w okresie 11 miesięcy od podania pierwszej (patrz punkt 5.1).

#### **Dawka przypominająca**

Dawkę przypominającą (trzecią dawkę) należy podać, w 2. roku (tj. po upływie 12-24 miesięcy) po szczepieniu pierwotnym, przed możliwą ponowną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu.

Osoby z grupy stałego, podwyższonego ryzyka zachorowania na japońskie zapalenie mózgu (personel laboratoryjny lub osoby zamieszkujące obszary endemiczne) powinny otrzymać dawkę przypominającą w 12. miesiącu od szczepienia pierwotnego (patrz punkt 5.1).

Dane na temat długoterminowej seroprotekcji po pierwszej dawce przypominającej podanej 12-24 miesięcy po szczepieniu podstawowym sugerują, że drugą dawkę przypominającą należy podać 10 lat po pierwszej dawce przypominającej, przed potencjalną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu.

#### **Osoby starsze ( $\geq 65$ lat)**

Pierwotna seria szczepień składa się z dwóch oddzielnych dawek, każda po 0,5 ml zgodnie z następującym schematem konwencjonalnym:

Pierwsza dawka podana w dniu 0.

Druga dawka: 28 dni po pierwszej dawce.

Szczepienie podstawowe powinno być zakończone co najmniej tydzień przed potencjalną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki IXIARO, zakończyły 2-dawkowy schemat szczepienia podstawowego również szczepionką IXIARO.

Jeżeli szczepienie podstawowe obejmujące dwa wstrzyknięcia nie zostanie zakończone, pełna ochrona przed zachorowaniem może nie być zapewniona. Według niektórych danych wysokie wskaźniki serokonwersji uzyskuje się po podaniu drugiej dawki w okresie do 11 miesięcy od podania pierwszej dawki (patrz punkt 5.1).

#### **Dawka przypominająca**

Jak w przypadku wielu innych szczepionek, wśród osób starszych odpowiedź immunologiczna na szczepionkę IXIARO jest słabsza niż u młodszych osób dorosłych. Okres ochrony zapewnianej osobom starszym nie jest ściśle ustalony, dlatego przed ponowną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu należy rozważyć podanie dawki przypominającej (trzeciej dawki). Nie ma dostępnych danych na temat długoterminowej seroprotekcji po podaniu dawki przypominającej.

#### **Dzieci i młodzież**

*Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat do < 18 lat*

Seria szczepień podstawowych składa się z dwóch oddzielnych dawek, każda po 0,5 ml zgodnie z następującym schematem:

Pierwsza dawka podana w dniu 0.

Druga dawka: 28 dni po pierwszej dawce.

*Dzieci w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat*

Seria szczepień podstawowych składa się z dwóch oddzielnych dawek, każda po 0,25 ml zgodnie z następującym schematem:

Pierwsza dawka podana w dniu 0.

Druga dawka: 28 dni po pierwszej dawce.

Instrukcje dotyczące przygotowywania dawki 0,25 ml dla dzieci w wieku od 2 miesięcy do <3 lat są przedstawione w punkcie 6.6.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki IXIARO, 2-dawkowy schemat szczepienia podstawowego ukończyły również szczepionką IXIARO.

**Dawka przypominająca (dzieci i młodzież)**

Dawka przypominająca (trzecia dawka) powinna zostać podana w ciągu drugiego roku (12-24 miesiące) po szczepieniu podstawowym, przed potencjalną ponowną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu. Dzieci i młodzież stale narażone na zarażenie japońskim zapaleniem mózgu (mieszkające w rejonach endemicznych) powinny otrzymać dawkę przypominającą w 12. miesiącu po szczepieniu podstawowym (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku od 3 lat do < 18 lat powinny otrzymać jedną dawkę przypominającą 0,5 ml. Dzieci w wieku od 14 miesięcy do < 3 lat powinny otrzymać jedną dawkę przypominającą 0,25 ml. Instrukcje dotyczące przygotowania dawki 0,25 ml dla dzieci w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat znajdują się w punkcie 6.6.

Nie ma dostępnych danych na temat długoterminowej seroprotekcji u dzieci przekraczającej dwa lata od podania pierwszej dawki przypominającej 1 rok po szczepieniu podstawowym.

*Dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności szczepionki IXIARO u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Nie są dostępne żadne dane.

#### Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać w postaci wstrzyknięcia domięśniowego w mięsień naramienny. U niemowląt jako miejsce wstrzyknięcia można wybrać przednio-boczną część uda. Nie należy podawać szczepionki IXIARO donaczyniowo.

Jeśli szczepionka IXIARO jest stosowana jednocześnie z innymi szczepionkami podawanymi w postaci wstrzyknięć, szczepionki należy podawać z użyciem osobnych strzykawk w przeciwległe miejsca ciała.

W wyjątkowych sytuacjach szczepionkę IXIARO można podawać podskórnie osobom z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ podanie domięśniowe może powodować krwawienie. Podanie podskórne szczepionki może wiązać się ze słabszą odpowiedzią na szczepienie (patrz punkt 4.4). Należy jednakże zważyć, że nie są dostępne żadne dane świadczące o klinicznej skuteczności podskórnego podawania szczepionki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na substancje występujące w ilościach śladowych: siarczan protaminy, formaldehyd, albumina surowicy bydłowej, DNA komórek gospodarza, pirosiarczyn sodu, białko komórek gospodarza.

Osobom, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie należy podawać drugiej dawki.

Podanie szczepionki należy przelożyć w przypadku osób z ciężką infekcją przebiegającą z gorączką.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Tak, jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych drogą iniekcji, należy zawsze zapewnić odpowiednie możliwości leczenia i nadzoru lekarskiego na wypadek wystąpienia rzadkich przypadków reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Nigdy nie należy podawać szczepionki IXIARO donaczyniowo.

Tak, jak w przypadku innych szczepionek, zastosowanie szczepionki IXIARO może nie we wszystkich przypadkach prowadzić do wytworzenia odporności.

Szczepionka IXIARO nie chroni przed zapaleniami mózgu spowodowanymi przez inne mikroorganizmy.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionki nie należy podawać domięśniowo osobom z małopłytkowością, hemofilią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia (patrz punkt 4.2).

U dorosłych współczynnik serokonwersji wynosił 29,4% po 10 dniach od domięśniowego podania pierwszej dawki szczepionki oraz 97,3% w tydzień po domięśniowym podaniu drugiej dawki w schemacie konwencjonalnym. W przypadku zastosowania schematu przyspieszonego współczynnik serokonwersji wynosił 99% po 7 dniach od domięśniowego podania drugiej dawki szczepionki. Zatem szczepienie podstawowe należy zakończyć co najmniej na tydzień przed spodziewanym narażeniem na kontakt z wirusem japońskiego zapalenia mózgu (JEV).

Ochrona przed japońskim zapaleniem mózgu nie jest zapewniona przed otrzymaniem drugiej dawki.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z innymi szczepionkami:*

W badaniach klinicznych oceniano jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i inaktywowaną szczepionką przeciw wścieklicznie według dwóch różnych schematów. Nie obserwowano interakcji w zakresie odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (JEV), szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV) lub szczepionkę przeciw wirusowi wściekliczny (patrz punkt 5.1).

Nie zaobserwowano pogorszenia się profili bezpieczeństwa szczepionki IXIARO i pozostałych badanych szczepionek podczas ich jednoczesnego stosowania.

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne lub u pacjentów z niedoborami odporności może nie dojść do wywołania odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej.

##### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z udziałem dzieci i młodzieży.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania szczepionki IXIARO u kobiet ciężarnych. W badaniach na zwierzętach otrzymano wyniki o niejasnym znaczeniu klinicznym (patrz punkt 5.3).

W ramach podejmowanych środków ostrożności nie zaleca się stosowania szczepionki IXIARO u kobiet ciężarnych.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy szczepionka IXIARO jest wydzielana do mleka ludzkiego.

Nie przewiduje się oddziaływania na karmionego piersią noworodka/niemowlęcia, ponieważ ogólnoustrojowe oddziaływanie szczepionki IXIARO na kobietę karmiącą piersią jest nieznaczne. Niemniej jednak z uwagi na brak danych i w ramach środków ostrożności należy unikać stosowania szczepionki IXIARO w trakcie laktacji.

##### Płodność

Badanie przeprowadzone na szczurach nie wykazało wpływu szczepionki na zdolności rozrodcze samic, masę ciała płodu, przeżywalność i rozwój potomstwa.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

IXIARO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki IXIARO oceniano w kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 5021 zdrowych osób dorosłych (z krajów nieendemicznych) oraz 1559 dzieci i młodzieży (w większości z krajów endemicznych).

Ogólnoustrojowe reakcje niepożądane wystąpiły u około 40% zaszczepionych pacjentów, a u około 54% osób wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Występują one zazwyczaj w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu szczepionki, mają zazwyczaj łagodne nasilenie i ustępują w ciągu kilku dni. Nie obserwowano różnic pomiędzy pierwszą a drugą dawką szczepionki lub po podaniu dawki przypominającej dorosłym w zakresie ilości reakcji niepożądanych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dorosłych były bóle głowy (20% zaszczepionych), ból mięśni (13%), ból w miejscu wstrzyknięcia (33%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (33%) i zmęczenie (12,9%).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży obejmowały gorączkę, biegunkę, chorobę grypopodobną, drażliwość, ból w miejscu wstrzyknięcia, bolesność okolicy miejsca wstrzyknięcia oraz zaczerwienienie okolicy miejsca wstrzyknięcia (patrz Tabela 1).

Działania niepożądane wymienione są zgodnie z częstością występowania:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$

##### Dorośli i osoby starsze (w wieku $\geq 65$ lat)

###### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: limfadenopatia

Rzadko: małopłytkowość

###### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo często: bóle głowy

Niezbyt często: migrena, zawroty głowy

Rzadko: parestezje, zapalenie nerwów, zaburzenia smaku

###### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt często: układowe zawroty głowy

###### *Zaburzenia oczu*

Rzadko: obrzęk powiek

###### *Zaburzenia serca*

Rzadko: kołatania serca, częstoskurcz

###### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Rzadko: duszność

###### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: nudności

Niezbyt często: wymioty, biegunka, bóle brzucha

###### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Niezbyt często: wysypka, świąd, nadmierna potliwość  
 Rzadko: pokrzywka, rumień

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Bardzo często: bóle mięśni  
 Niezbyt często: sztywność mięśni, bóle stawów  
 Rzadko: bóle kończyn

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie  
 Często: objawy grypopodobne, gorączka, inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, świąd  
 Niezbyt często: dreszcze, złe samopoczucie, osłabienie  
 Rzadko: obrzęki obwodowe

*Badania diagnostyczne*

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 miesięcy do < 18 lat)

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u dzieci po podaniu dawki 0,25 ml (w wieku od 2 miesięcy do <3 lat) oraz dzieci i młodzieży po podaniu dawki 0,5 ml (w wieku od 3 lat do <18 lat)

Klasyfikacja układów i narządów Preferowany termin	Częstość występowania działań niepożądanych (%) zależnie od dawki/wieku	
	0,25 ml N=783 2 miesiące do < 3 lat	0,5 ml N=628 3 do < 18 lat
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Powiększenie węzłów chłonnych	0,1	0,0
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Zmniejszony apetyt	8,2	1,9
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Ból głowy	2,9	6,1
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Kaszel	0,5	0,3
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	11,9	1,4
Wymioty	7,3	1,9
Nudności	3,9	1,9
Ból brzucha	0,1	0,0
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Wysypka	6,3	1,4
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Ból mięśni	3,0	7,1
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Gorączka	28,5	10,4
Objawy grypopodobne	10,9	32,9

Drażliwość	10,9	1,9
Męczliwość	3,5	3,5
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	10,0	4,1
Ból w miejscu wstrzyknięcia	6,1	14,1
Tkliwość w miejscu wstrzyknięcia	4,2	14,7
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	3,6	2,2
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	1,2	1,9
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0,6	1,6
<b>Badania diagnostyczne</b>		
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	0,5	0,2

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłoszono żadnych objawów związanych z przedawkowaniem.

Dzieci i młodzież:

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży. Niezamierzone podanie dawki 0,5 ml szczepionki IXIARO dzieciom w wieku od 1 do <3 lat nie wiąże się z żadnymi zagrożeniami (punkt 5.1).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciw zapaleniu mózgu. Kod ATC: J07BA02

#### Mechanizm działania

Mechanizm działania szczepionek przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (JE) nie jest dokładnie znany. W badaniach na zwierzętach wykazano, że szczepionka stymuluje układ odpornościowy do wytwarzania przeciwciał przeciwko wirusowi japońskiego zapalenia mózgu, które w większości przypadków mają działanie ochronne. U myszy, którym podawano surowice odpornościowe IXIARO, wykonywano próby prowokacyjne. Badania te wykazały, że prawie wszystkie myszy, u których miano w teście PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) wynosiło przynajmniej 1:10, były chronione przed śmiertelnymi następstwami próby prowokacyjnej z zastosowaniem wirusa japońskiego zapalenia mózgu.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie przeprowadzono prospektywnych badań oceniających skuteczność szczepionki. Immunogenność szczepionki IXIARO oceniano u około 3119 zdrowych dorosłych osób biorących udział w siedmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w pięciu badaniach III fazy bez grupy kontrolnej oraz u około 550 zdrowych dzieci uczestniczących w dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych i dwóch badaniach III fazy bez grupy kontrolnej.

*Kluczowe badanie immunogenności (dorośli)*



Immunogenność szczepionki oceniano podczas randomizowanego, wielośrodkowego badania klinicznego fazy III, z grupą kontrolną otrzymującą leczenie i podwójnie ślełą próbą, w którym uczestniczyło 867 zdrowych osób obydwu płci. Pacjentom podawano szczepionkę IXIARO lub dopuszczoną do stosowania na terenie USA szczepionkę JE-VAX (podawaną we wstrzyknięciach podskórnych w schemacie 0, 7 i 28 dni). Wspólnym pierwszorzędnym punktem końcowym był współczynnik serokonwersji (miano przeciwciał anty-JEV  $\geq 1:10$ ) i średnie geometryczne miana (GMT) w 56 dniu oceniane za pomocą testu PRNT w całej badanej populacji.

W dniu 56 odsetek pacjentów, u których wystąpiła serokonwersja, był podobny w obydwu badanych grupach (96,4% w porównaniu z 93,8% odpowiednio dla szczepionki IXIARO i JE-VAX). Do dnia 56 wartości GMT wzrosły do 243,6 dla szczepionki IXIARO i do 102,0 dla szczepionki JE-VAX. Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez szczepionkę IXIARO nie była słabsza niż ta, indukowana przez szczepionkę JE-VAX (Tabela 2).

Tabela 2. Współczynnik serokonwersji i średnie geometryczne miana dla szczepionek IXIARO i JE-VAX w populacji badanej zgodnie z protokołem. Miana przeciwciał neutralizujących przeciwko JEV oceniano z zastosowaniem szczepu JEV SA<sub>14-14-2</sub>.

Współczynnik serokonwersji		
Moment oceny	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Wizyta 0 (faza przesiewowa)	0	0
Wizyta 3 (dzień 28)	54 (197)	86,8 (321)
Wizyta 4 (dzień 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Średnia geometryczna miana (na podstawie testu PRNT)		
Moment oceny	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Wizyta 0 (faza przesiewowa)	5,0 (365)	5,0 (370)
Wizyta 3 (dzień 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Wizyta 4 (dzień 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

W tym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą leczenie wpływ wieku na odpowiedź immunologiczną na szczepionki IXIARO i JE-VAX był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Porównywano osoby w wieku  $\geq 50$  lat (N=262, średnia wieku 59,8) z osobami poniżej 50 r.ż. (N=605, średnia wieku 33,9). Nie obserwowano znaczących różnic w zakresie współczynnika serokonwersji dla szczepionek IXIARO i JE-VAX w przypadku osób w wieku  $<50$  r.ż. w porównaniu z osobami w wieku  $\geq 50$  r.ż. ocenianego w 28. lub 56. dniu po podaniu szczepionki. Średnie geometryczne miana były istotnie wyższe w 28. dniu w przypadku pacjentów w wieku  $<50$  r.ż. w porównaniu z osobami w wieku  $\geq 50$  r.ż. w grupie której podano szczepionkę JE-VAX (80,9 w porównaniu z 45,9;  $p=0,0236$ ). W tej grupie nie obserwowano natomiast istotnych różnic w dniu 56. W grupie otrzymującej szczepionkę IXIARO nie obserwowano istotnego wpływu wieku na wartości średniej geometrycznej miana. W 28. lub 56. dniu po podaniu szczepionki nie występowały istotne różnice współczynnika serokonwersji w grupie osób  $<50$  r.ż. w porównaniu z osobami  $\geq 50$  r.ż. w każdej z grup leczenia.

#### *Utrzymywanie się przeciwciał (dorośli)*

Utrzymywanie się przeciwciał oceniano w badaniu kontynuacyjnym III fazy bez grupy kontrolnej obejmującym osoby, które zakończyły udział w 2 kluczowych badaniach i otrzymały co najmniej jedną dawkę produktu IXIARO. Długotrwałą immunogenność preparatu IXIARO oceniano w podgrupie 181 osób w okresie do 24 miesięcy (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ITT) oraz 152 osób do 36 miesięcy po pierwszym szczepieniu produktem IXIARO.

W tabeli 3 przedstawiono odsetek osób z populacji ITT, u których uzyskano PRNT<sub>50</sub>≥1:10 i średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w. 2., 6., 12., 24. i 36. miesiącu.

Tabela 3. Odsetek osób z PRNT<sub>50</sub>≥1:10 i średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w. 2., 6., 12., 24. i 36. miesiącu po podaniu szczepionki IXIARO (populacja ITT).

Punkt czasowy	Odsetek osób z PRNT <sub>50</sub> ≥1:10		GMT	
	% (n/N)	95% przedział ufności	GMT	95% przedział ufności (CI)
2. miesiąc	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
6. miesiąc	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
12. miesiąc	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
24. miesiąc	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
36. miesiąc	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

Obserwowane obniżenie wartości GMT było zgodne z oczekiwaniami i porównywalne z danymi uzyskanymi podczas stosowania innych inaktywowanych szczepionek przeciwko JE.

W innym badaniu kontynuacyjnym III fazy prowadzonym metodą otwartej próby oceniano utrzymywanie się przeciwciał do 24 miesięcy po szczepieniu pierwotnym. Badaniem objęto łącznie 116 osób, które otrzymały zalecane pierwotne szczepienie produktem IXIARO. Uzyskano następujące wartości odsetkowe osób z PRNT<sub>50</sub>≥1:10: w 6. miesiącu 82,8% (95% CI: 74,9; 88,6, n=116) i w 12. miesiącu 58,3% (95% CI: 49,1; 66,9, n=115). W 24. miesiącu miano przeciwciał PRNT<sub>50</sub>≥1:10 utrzymywało się 48,3% (95% CI: 39,4; 57,3, n=116) uczestników, którzy zakończyli zalecany pierwotny program szczepień, a GMT wyniosło 16,2 (95% CI: 13,8; 19,0).

#### *Szczepienie przypominające (dorośli)*

W badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej podawano pojedynczą dawkę przypominającą IXIARO 6 µg (0,5 ml) w 15. miesiącu po szczepieniu pierwotnym. Analiza ITT i oceny bezpieczeństwa objęła wszystkich 198 leczonych uczestników.

W tabeli 4 podsumowano wartości odsetkowe uczestników z mianem PRNT<sub>50</sub>≥1:10 oraz zmiany GMT w funkcji czasu.

Tabela 4. Wartości odsetkowe uczestników z PRNT<sub>50</sub>≥1:10 oraz GMT przed i w 1., 6. i 12. miesiącu po podaniu pojedynczej dawki przypominającej 6 µg (0,5 ml) w 15. miesiącu po zalecanym szczepieniu pierwotnym produktem IXIARO (populacja ITT).

	Odsetek uczestników z PRNT <sub>50</sub> ≥1:10		GMT	
		95% CI		95% CI
Przed dawką przypominającą, dzień 0. (n=198)	69,2%	[62,4%; 75,2%]	22,5	[19,0; 26,7]
28. dzień (n=198)	100,0%	[98,1%; 100,0%]	900,1	[742,4; 1091,3]
6. miesiąc (n=197)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	487,4	[390,7; 608,1]
12. miesiąc (n=194)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	361,4	[294,5; 443,5]

#### *Utrzymywanie się przeciwciał po szczepieniu przypominającym (u dorosłych)*

W opisanym wyżej badaniu otwartym dotyczącym szczepienia przypominającego bez grupy kontrolnej, u 67 pacjentów przeprowadzono badania kontrolne w celu określenia mian przeciwciał neutralizujących wirusa japońskiego zapalenia mózgu w przybliżeniu 6 lat po podaniu dawki przypominającej. 96% pacjentów (64/67) nadal wykazywało ochronny poziom przeciwciał (PRNT<sub>50</sub>≥1:10), z GMT 148 (95% CI: 107; 207). Zastosowano model matematyczny w celu projekcji średniego czasu trwania ochrony. W oparciu o ten model szacuje się, że średni czas trwania ochrony wyniesie 14 lat a w przypadku 75% zaszczepionych ochronny poziom przeciwciał (PRNT<sub>50</sub>≥1:10) zostanie utrzymany przez 10 lat. Dlatego drugą dawkę przypominającą należy podać 10 lat po pierwszej dawce przypominającej, która została podana 1 rok po szczepieniu podstawowym, przed potencjalną ekspozycją na wirusa japońskiego zapalenia mózgu.

### Schemat przyspieszony (dorośli)

Immunogenność szczepionki IXIARO stosowanej według schematu przyspieszonego poddano ocenie w randomizowanym, zaślepionym wobec obserwatora badaniu III fazy. Łącznie 217 uczestników w wieku od 18 do 65 lat otrzymało szczepionkę IXIARO jednocześnie z inaktywowaną szczepionką przeciw wścieklicznie (Rabipur) według schematu przyspieszonego w dniu 0 i w dniu 7, natomiast 56 uczestników otrzymało tylko szczepionkę IXIARO według schematu konwencjonalnego w dniu 0 i w dniu 28. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła serokonwersja przed upływem 7 i 28 dni od podania ostatniej dawki szczepionki, był zbliżony w przypadku obu schematów. Współczynniki serokonwersji i miana przeciwciał również utrzymywały się na porównywalnym poziomie przez okres do 12 miesięcy od podania pierwszej dawki szczepionki w obu schematach (Tabela 5).

Schemat przyspieszony służył ocenie jednoczesnego stosowania szczepionki IXIARO i szczepionki Rabipur, lecz może być również stosowany podczas podawania samej szczepionki IXIARO, ponieważ nie zaobserwowano żadnej interakcji w zakresie odpowiedzi immunologicznej na te szczepionki (patrz punkt 4.5).

Tabela 5. Wartości współczynnika serokonwersji i GMT dla przeciwciał neutralizujących anti-JEV w dniu 0, dniu 14, dniu 21, dniu 35, dniu 56 i dniu 365 po podaniu szczepionki IXIARO i inaktywowanej szczepionki przeciw wścieklicznie według schematu przyspieszonego oraz po podaniu tylko szczepionki IXIARO według schematu konwencjonalnego (w populacji zgodnej z protokołem badania).

	Współczynnik serokonwersji (odsetek uczestników z PRNT <sub>50</sub> ≥1:10)		GMT (test PRNT)	
	Schemat przyspieszony % (n/N)	Schemat konwencjonalny % (n/N)	Schemat przyspieszony (N)	Schemat konwencjonalny (N)
Schemat szczepień	IXIARO dzień 0,7 Rabipur dzień 0,3,7	IXIARO dzień 0,28 -	IXIARO dzień 0,7 Rabipur dzień 0,3,7	IXIARO dzień 0,28 -
Dzień 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Dzień 14	99 (206/209)	ND	715 (209)	ND
Dzień 21	100 (207/208)	ND	1255 (208)	ND
Dzień 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Dzień 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Dzień 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

ND = nie dotyczy

### Niepełne szczepienie pierwotne (dorośli)

Immunogenność dawek przypominających oceniano również w badaniu utrzymywania się odporności po stosowaniu różnych schematów szczepień pierwotnych (2x6 µg: n=116, 1x12 µg: n=116 lub 1x6 µg: n=117). Pojedynczą dawkę przypominającą 6 µg (0,5 ml) podawano w 11. lub 23. miesiącu od pierwszej dawki w grupie uczestników, u których potwierdzono seronegatywność (miano PRNT<sub>50</sub><1:10) w 6. i (lub) 12. miesiącu od szczepienia pierwotnego. Uzyskane wyniki wskazują, że drugą dawkę szczepienia pierwotnego można podać do 11 miesiąca po pierwszej. W tabeli 6 przedstawiono parametry odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki w różnych punktach czasowych po pełnym lub niepełnym szczepieniu pierwotnym.

Tabela 6. Wartości SCR i GMT po 4 tygodniach po podaniu pojedynczej dawki przypominającej 6 µg uczestnikom z grupy PRNT<sub>50</sub> <1:10 (miano PRNT<sub>50</sub> <1:10 oznacza brak seroprotekcji) w 11. lub 23. miesiącu po zalecanym pełnym (2x6 µg) lub niepełnym szczepieniu pierwotnym (1x6 µg) preparatem IXIARO (populacja ITT).

	(n / N)	SCR	GMT	[95% CI]
Dawka przypominająca po zalecanym szczepieniu pierwotnym (2x6 µg)				
Dawka przypominająca w 11. miesiącu	(17 / 17)	100%	673,6	[378,7;1198,2]
Dawka przypominająca w 23. miesiącu	(27 / 27)	100%	2536,7	[1467,7; 4384,4]
Druga dawka po niepełnym szczepieniu pierwotnym (1x6 µg)				
Druga dawka w 11. miesiącu	(99 / 100)	99%	504,3	[367,3; 692,3]
Druga dawka w 23. miesiącu	(5 / 5)	100%	571,4	[88,2;3702,9]

*Stosowanie jednoczesne (dorośli)*

*Jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) (HAVRIX 1440)*

W jednym badaniu klinicznym oceniano jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) (HAVRIX 1440). Nie obserwowano występowania interakcji w odpowiedzi immunologicznej odpowiednio na wirus JE i wirus HAV.

W odniesieniu do wartości GMT poziomu przeciwciał neutralizujących anty-JEV i przeciwciał przeciwko HAV oraz współczynnika serokonwersji dla obydwu typów przeciwciał, jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO i inaktywowanej szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A okazało się być nie gorsze od podawania pojedynczych szczepionek (tabela 7).

Tabela 7. Współczynnik serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących anty-JEV w 56. dniu oraz współczynnik serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko HAV w 28. dniu w populacji zgodnej z protokołem badania.

Współczynnik serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących anty-JE w dniu 56.			
	% osób z SCR	GMT	95% CI
Grupa C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Grupa A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Współczynnik serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał przeciwko HAV w dniu 28.			
	% osób z SCR	GMT	95% CI
Grupa C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Grupa B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

*Jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z inaktywowaną szczepionką przeciw wściekliźnie (Rabipur):*

W zaślepionym względem obserwatora badaniu III fazy dokonano oceny jednoczesnego stosowania szczepionki IXIARO i szczepionki Rabipur wśród dorosłych uczestników w wieku od 18 do 65 lat w porównaniu z oddzielnym stosowaniem szczepionek według schematu konwencjonalnego. Nie zaobserwowano żadnych interakcji w zakresie wartości średnich geometrycznych miana (GMT) i wartości współczynnika serokonwersji dla przeciwciał neutralizujących anty-JEV (Tabela 8). Nie zaobserwowano również żadnych interakcji w zakresie odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Rabipur.

Tabela 8. Wartości współczynnika serokonwersji (odsetek uczestników z PRNT<sub>50</sub> ≥1:10) i GMT (test PRNT) dla przeciwciał neutralizujących anty-JEV po podaniu szczepionki IXIARO i

szczepionki Rabipur według schematu konwencjonalnego w populacji zgodnej z protokołem badania.

Współczynnik serokonwersji (SCR) i średnia geometryczna miana (GMT) dla przeciwciał neutralizujących anti-JEV w dniu 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [95% CI] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Schematy szczepień: IXIARO: dzień 0/28, Rabipur: dzień 0/7/28.

#### *Immunogenność wśród osób starszych (w wieku $\geq 65$ lat)*

Immunogenność szczepionki IXIARO poddano ocenie w otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem 200 zdrowych osób w wieku od 65 do 83 lat, w tym uczestników z przewlekłymi schorzeniami, takimi jak hipercholesterolemia, nadciśnienie, choroby układu sercowo-naczyniowego lub cukrzyca insulinozależna. Badanie na obecność przeciwciał neutralizujących anti-JEV przeprowadzono po upływie 42 dni od podania drugiej dawki w ramach pierwotnej serii szczepień (dzień 70). Wśród starszych osób dorosłych obserwowana jest słabsza niż u młodszych osób dorosłych lub dzieci odpowiedź immunologiczna na szczepionki w zakresie wartości współczynnika serokonwersji (odsetka uczestników z mianem PRNT<sub>50</sub>  $\geq 1:10$ ) i wartości średniej geometrycznej miana (Tabela 9).

Tabela 9. Wartości serokonwersji i średniej geometrycznej miana przeciwciał neutralizujących anti-JEV w dniu 70 w populacji ITT, w ujęciu dla całej populacji badania i podziale na grupy wiekowe.

Wartości serokonwersji (SCR) i średniej geometrycznej miana (GMT) dla przeciwciał neutralizujących anti-JEV w dniu 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Łączna populacja badania	128/197	65%	37	29,2; 47,8
Uczestnicy w wieku od 65 do <75 lat	113/173	65,3%	37,2	28,6; 48,3
Uczestnicy w wieku $\geq 75$ lat	15/23	65,2%	42,2	19,2; 92,7

#### Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy obejmującym zdrowe hinduskie dzieci w wieku poniemowlęcym od  $\geq 1$ . do <3. lat zaszczepiono 24 dzieci szczepionką IXIARO w dawce 0,25 ml (zatwierdzona dawka dla tej grupy wiekowej), a 24 dzieci otrzymało dawkę 0,5 ml przeznaczoną dla dorosłych. Dane są ograniczone, niemniej nie stwierdzono różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa między dawkami 0,25 ml i 0,5 ml w tej grupie wiekowej.

#### *Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki IXIARO u dzieci i młodzieży w kraju, w którym JEV występuje endemicznie*

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki IXIARO oceniono w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym z grupą kontrolną na Filipinach, gdzie JEV występuje endemicznie. Profil bezpieczeństwa szczepionki IXIARO porównano z podawanymi w grupie kontrolnej szczepionkami Havrix (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, preparat dla dzieci 720 EL.U./0,5 ml) i Prevenar (7-walentna szczepionka skoniugowana przeciw pneumokokom [białko CRM197 błonicy]).

Ocena immunogenności przeprowadzona w podgrupie populacji badania obejmowała ustalenie wskaźnika serokonwersji (SCR), zdefiniowanego jako miano przeciwciał neutralizujących anti-JEV  $\geq 1:10$ , odsetka

pacjentów osiągających co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał oraz średniej geometrycznej miana (GMT) w 56. dniu i 7. miesiącu z podziałem na dawki i grupy wiekowe. Odpowiedzi immunologiczne wywołane szczepionką IXIARO są zestawione w Tabeli 10.

Tabela 10. Wskaźnik serokonwersji, odsetek pacjentów osiągających co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących anty-JEV oraz średnia geometryczna miana (GMT) wyjściowo, w 56. dniu i 7. miesiącu z podziałem na grupy wiekowe; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Dawka szczepionki	0,25 ml			0,5 ml	
Grupa wiekowa	2 miesiące – <6 miesięcy	6 miesięcy – <12 miesięcy	1 rok – < 3 lata	3 lata - < 12 lat	12 lat - < 18 lat
Wskaźniki serokonwersji % (n/N)					
Przed szczepieniem	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
56. dzień	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
7. miesiąc	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Odsetek pacjentów osiągających $\geq 4$ -krotny wzrost miana przeciwciał przeciw JEV % (n/N)					
56. dzień	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. miesiąc	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Średnia geometryczna miana (N)					
Przed szczepieniem	8,42 (10)	5 <sup>◇</sup> (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. dzień	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
7. miesiąc	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇ Za ujemne miano przed szczepieniem przyjęto 5.

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję oceniono w całej populacji badanej. Rodzice lub pacjenci odnotowywali zdarzenia niepożądane w karcie dziennika przez pierwsze siedem dni po każdym szczepieniu. Rodziców lub pacjentów zapytano, czy wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane (bez sugerowania konkretnych zdarzeń) w dniu drugiego szczepienia i na osobistych wizytach w tym podczas badania lekarskiego po 28 dniach (56. dzień) i 6 miesiącach (7. miesiąc) po podaniu drugiej dawki. Profil bezpieczeństwa szczepionki IXIARO był porównywalny z profilem szczepionek Havrix lub Prevenar.

#### *Utrzymywanie się przeciwciał i dawka przypominająca u dzieci i młodzieży z krajów endemicznych dla wirusa japońskiego zapalenia mózgu*

Utrzymywanie się przeciwciał neutralizujących wirusa japońskiego zapalenia mózgu po szczepieniu podstawowym oraz bezpieczeństwo i immunogenność dawki przypominającej IXIARO podawanej 12 miesięcy po szczepieniu podstawowym zostały ocenione w randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym przeprowadzonym na Filipinach, kraju endemicznym dla wirusa japońskiego zapalenia mózgu (300 dzieci, średni wiek 5,3 roku, od 1,2 do 17,3 lat). 150 dzieci zostało objętych badaniami kontrolnymi przez trzy lata bez podawania dawki przypominającej, kolejnych 150 dzieci otrzymało dawkę przypominającą po 1 roku (0,25 ml, jeśli dziecko było w wieku < 3 lat w czasie podawania dawki przypominającej, 0,5 ml, jeśli dziecko miało 3 lata lub więcej) i zostało objętych badaniami kontrolnymi przez kolejne dwa lata. Wskaźnik seroprotekcji definiowany jako miano przeciwciał neutralizujących  $\geq 1:10$  oraz średnie geometryczne miana (GMT) przedstawiono w Tabeli 11. Dawka przypominająca zapewniła wyraźny wzrost wartości GMT, a wskaźnik seroprotekcji został utrzymany na poziomie 100% przez dwa lata po podaniu dawki przypominającej.

Tabala 11: Wskaźniki seroprotekcji i średnie geometryczne miana po podaniu i bez podawania dawki przypominającej IXIARO w 12., 13., 24. i 36. miesiącu; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym schematem

Punkt czasowy po szczepieniu podstawowym	Bez dawki przypominającej N = 150	Dawka przypominająca 12 miesięcy po szczepieniu podstawowym N = 149	
		Dawka przypominająca 0,25 ml N=81	Dawka przypominająca 0,5 ml N=67
Wskaźnik seroprotekcji w % (n/N)			
Miesiąc 12.	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Miesiąc 13.	b.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Miesiąc 24.	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Miesiąc 36.	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Średnia geometryczna miana			
Miesiąc 12.	46	67	40
Miesiąc 13.	b.d.	2911	1366
Miesiąc 24.	50	572	302
Miesiąc 36.	59	427	280

b.d. = brak danych

*Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży z krajów nieendemicznych*

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki IXIARO oceniono w ramach przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Europie i Australii badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej wśród zdrowych mężczyzn i kobiet planujących podróż do obszarów, w których JEV występuje endemicznie.

Dzieciom i młodzieży w wieku od  $\geq 3$ . do  $< 18$ . lat podano dwie dawki 0,5 ml szczepionki, a dzieci w wieku od 2 miesięcy do  $< 3$  lat otrzymały dwie dawki po 0,25 ml szczepionki w Dniu 0 i 28. dniu we wstrzyknięciu domięśniowym. Przeprowadzono analizę danych dotyczących immunogenności uzyskanych u 64 pacjentów. Wyniki SCR i GMT są zestawiono w Tabeli 12.

Tabala 12. Wskaźniki serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących anti-JEV w zależności od dawki szczepionki i grupy wiekowej; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem

	Dawka IXIARO	Punkt czasowy	SCR n / N	GMT	95% CI
Grupa wiekowa $\geq 2$ miesięcy do $< 3$ lat	0,25 ml	56. dzień	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. miesiąc	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Grupa wiekowa $\geq 3$ do $< 18$ lat	0,5 ml	56. dzień	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		7. miesiąc	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

### *Utrzymywanie się przeciwciał u dzieci i młodzieży z krajów nieendemicznych*

Utrzymywanie się przeciwciał przez trzy lata od szczepienia podstawowego IXIARO zostało ocenione w ramach otwartego, uzupełniającego badania klinicznego bez grupy kontrolnej przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, Europie i Australii. Dane dotyczące długoterminowej immunogenności oceniono u 23 dzieci w średnim wieku 14,3 lat, od 3 do 18 lat. Wskaźnik seroprotekcji oraz GMT przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Wskaźniki seroprotekcji i średnie geometryczne miano przeciwciał neutralizujących wirusa japońskiego zapalenia mózgu według dawki szczepionki oraz grup wiekowych; populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym dawkowaniem

	Wskaźnik seroprotekcji (Wskaźnik pacjentów z PRNT <sub>50</sub> ≥1:10) % (n/N)		Średnie geometryczne miano (test PRNT) GMT [95%CI]	
	Po dawce 0,25 ml szczepienia podstawowego	Po dawce 0,5 ml szczepienia podstawowego	Po dawce 0,25 ml szczepienia podstawowego	Po dawce 0,5 ml szczepienia podstawowego
Miesiąc 12.	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Miesiąc 24.	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [b.d.]	75 [46; 124]
Miesiąc 36.	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [b.d.]	61 [35; 106]

b.d. Ustalenie przedziału ufności 95% było niemożliwe (dane od jednego pacjenta)

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W przypadku szczepionek nie jest wymagana ocena właściwości farmakokinetycznych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące toksyczności są ograniczone.

W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję oraz toksyczności pre- i postnatalnej nie obserwowano wpływu szczepionki na proces rozmnażania, masę płodu, przeżycie i rozwój noworodka. W grupie osób, która otrzymała 2 dawki szczepionki obserwowano jednakże zaburzenia kostnienia części szkieletu. Efektu tego nie obserwowano w grupie, która otrzymała 3 dawki szczepionki. Wyjaśnienie, czy zjawisko to jest związane z leczeniem, jest obecnie trudne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sól fizjologiczna buforowana fosforanami zawierająca:

sodu chlorek  
potasu diwodorofosforan  
disodu wodorofosforan  
woda do wstrzykiwań

Adiuwanty - patrz punkt 2.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.



### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z tłokiem (elastomer chlorobutyłowy). Opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę z oddzielną igłą lub bez oddzielnej igły.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i nie powinna być stosowana u więcej niż jednej osoby. Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jeśli opakowanie nie zawiera igły, należy zastosować sterylną igłę.

Produktu nie należy używać, jeśli folia blistra jest naruszona lub opakowanie jest uszkodzone.

Podczas przechowywania może dojść do wytrącania się drobnego białego osadu, nad którym widoczny jest klarowny, bezbarwny supernatant.

Przed podaniem dobrze wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać białą, nieprzezroczystą, jednorodną zawiesinę. Nie podawać, jeśli po wstrząśnięciu pozostają nierozpuszczone cząstki lub widoczna jest zmiana barwy bądź jeśli strzykawka wydaje się być fizycznie uszkodzona

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Informacje dotyczące podawania dawki 0,5 ml szczepionki IXIARO osobom w wieku od 3 lat.

W celu podania całej dawki 0,5 ml należy wykonać następujące czynności:

1. Wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.
2. Zdjąć nasadkę z końcówki strzykawki, ostrożnie ją przekręcając. Nie należy odłamywać ani pociągać końcówki ze względu na ryzyko uszkodzenia strzykawki.
3. Podłączyć igłę do ampułkostrzykawki.

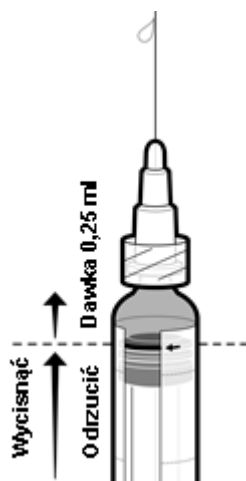
#### Informacje dotyczące przygotowania dawki 0,25 ml szczepionki IXIARO do użycia u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

W celu podania dawki 0,25 ml dzieciom w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat należy wykonać następujące czynności:

1. Wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.
2. Zdjąć nasadkę z końcówki strzykawki, ostrożnie ją przekręcając. Nie należy odłamywać ani pociągać końcówki ze względu na ryzyko uszkodzenia strzykawki.
3. Podłączyć igłę do ampułkostrzykawki.
4. Przytrzymać strzykawkę w pionowym położeniu.
5. Popchnąć tłok do krawędzi czerwonej linii na obudowie strzykawki wskazywanej przez czerwoną strzałkę (patrz Rycina 1)\* w celu usunięcia nadmiaru płynu.
6. Podłączyć nową sterylną igłę przed wstrzyknięciem pozostałej objętości.

\* W razie przesunięcia tłoka poza czerwoną linię nie można zagwarantować podania dawki 0,25 ml, dlatego należy wówczas użyć nowej strzykawki.

Rycina 1:  
Przygotowanie do  
podania dawki 0,25 ml



## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 marca 2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 lutego 2014 r.

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Kartonowe opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IXIARO, zawiesina do wstrzykiwań  
Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana, adsorbowana)  
Produkt dla dorosłych, młodzieży i dzieci

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 dawka (0,5 ml) szczepionki IXIARO zawiera:  
6 AU (jednostek antygeny, co odpowiada mocy  $\leq 460$  ng ED<sub>50</sub>) inaktywowanego wirusa japońskiego zapalenia mózgu szczepu SA<sub>14</sub>-14-2 (namnożony na komórkach Vero) adsorbowanego na glinu wodorotlenku, uwodnionym (około 0,25 mg Al<sup>3+</sup>).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

*Wykaz substancji pomocniczych:* Roztwór buforowany fosforanami złożony z sodu chlorku, potasu diwodorofosforanu, disodu wodorofosforanu i wody do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań  
Pojedyncza dawka 0,5 ml w ampułkostrzykawce.  
Pojedyncza dawka 0,5 ml w ampułkostrzykawce + 1 igła

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Stosować domięśniowo.  
Wstrząsnąć w celu uzyskania jednolitej zawiesiny.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie wstrzykiwać donaczyniowo.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C -8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Usuwać zgodnie z lokalnie obowiązującymi wymaganiami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

**13. NUMER SERII I KODY PRODUKTU**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH  
FOLIOWYCH**

**Folia blistra**

Gładka biała folia bez nadrukowanych informacji.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta ampulko-strzykawki

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

IXIARO, zawiesina do wstrzykiwań  
Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu  
Stosować domięśniowo.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka; 0,5 ml

**6. INNE**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### IXIARO zawiesina do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (inaktywowana, adsorbowana)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki u siebie lub u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej i (lub) dziecku. Nie należy go przekazywać innym.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka IXIARO i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki IXIARO
3. Jak stosować szczepionkę IXIARO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę IXIARO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest szczepionka IXIARO i w jakim celu się ją stosuje

Preparat IXIARO to szczepionka przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu.

Szczepionka powoduje, że organizm wytwarza własną odporność (przeciwciała) przeciwko tej chorobie.

Szczepionka IXIARO jest stosowana w celu zapobiegania zakażeniom wirusem japońskiego zapalenia mózgu (JEV). Wirus występuje głównie w Azji i przenoszony jest na człowieka przez komary, które wcześniej ukąsiły zakażone zwierzę (np. świnie). U wielu zakażonych osób dochodzi do rozwoju łagodnych objawów lub zakażenie może mieć przebieg bezobjawowy. U osób, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej postaci choroby, japońskie zapalenie mózgu rozpoczyna się zazwyczaj objawami grypopodobnymi z gorączką, dreszczami, zmęczeniem, bólami głowy, nudnościami i wymiotami. We wczesnym okresie choroby może wystąpić dezorientacja i pobudzenie.

Szczepionkę IXIARO należy podawać tylko osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom i niemowlętom w wieku od 2 miesięcy podróżującym do krajów, w których JEV występuje endemicznie lub zagrożonym zakażeniem podczas pracy.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki IXIARO

##### Kiedy nie stosować szczepionki IXIARO

- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tej szczepionki (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka po otrzymaniu poprzedniej dawki szczepionki IXIARO wystąpiła reakcja alergiczna. Objawami reakcji alergicznej mogą być swędząca wysypka, duszność oraz obrzęk twarzy i języka.
- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka występuje infekcja przebiegająca z wysoką gorączką. W takim przypadku lekarz odroczy moment podania szczepionki.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Szczepionki IXIARO nie należy podawać do naczyń krwionośnych.

Szczepienie podstawowe należy zakończyć co najmniej na tydzień przed spodziewanym narażeniem na kontakt z wirusem JEV.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka zastosowaniu jakiegokolwiek szczepionki w przeszłości towarzyszyły jakiegokolwiek objawy;
- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka występują jakiegokolwiek inne alergie;
- jeśli u pacjenta i (lub) dziecka występują zaburzenia krzepnięcia (stan sprzyjający występowaniu krwawień u pacjenta i (lub) dziecka) lub obniżenie liczby płytek krwi związane ze zwiększeniem ryzyka krwawienia lub powstania wylewów podskórnych (małopłytkowość);
- jeśli dziecko nie ukończyło 2. miesiąca życia, ponieważ nie zbadano możliwości stosowania szczepionki IXIARO u niemowląt do ukończenia 2. miesiąca życia;
- jeśli układ odpornościowy pacjenta i (lub) dziecka nie funkcjonuje prawidłowo (niedobór odporności) lub jeśli pacjent i (lub) dziecko przyjmuje leki wpływające na układ immunologiczny (np. lek o nazwie kortyzon lub leki przeciwnowotworowe).

Lekarz omówi możliwe ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem szczepionki IXIARO.

Należy pamiętać, że:

- Szczepionka IXIARO nie może wywołać choroby, przeciwko której chroni.
- Szczepionka IXIARO nie chroni przed zakażeniami wywołanymi innymi wirusami, niż wirus japońskiego zapalenia mózgu.
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, szczepienie szczepionką IXIARO może nie zapewnić ochrony w każdym przypadku.
- W celu uniknięcia ukąszeń przez komary należy zastosować u pacjenta i (lub) dziecka odpowiednie środki ostrożności (odpowiednie ubranie, stosowanie środków odstrasżających, moskitiery), nawet po zastosowaniu szczepionki IXIARO.

### **Inne leki i IXIARO**

Badania prowadzone z udziałem ludzi służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (badania kliniczne) wykazały, że szczepionka IXIARO może być stosowana łącznie ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i szczepionką przeciw wścieklicznie.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych przez pacjenta i (lub) dziecko ostatnio lekach lub lekach, które mogły zostać przyjęte, również tych, które wydawane są bez recepty, oraz o jakichkolwiek ostatnio przyjętych szczepionkach.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania szczepionki IXIARO u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią.

W ramach podejmowanych środków ostrożności nie zaleca się stosowania szczepionki IXIARO u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią. W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tej szczepionki należy poradzić się lekarza. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

IXIARO nie wpływa lub wpływa w nieznacznym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

## **3. Jak stosować szczepionkę IXIARO**

Zalecana dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 3 lat to łącznie 2 wstrzyknięcia po 0,5 ml każde:

- pierwsza dawka w dniu 0,

- druga dawka po 28 dniach od pierwszej dawki (28. dzień).

Osoby dorosłe w wieku od 18 do 65 lat mogą również być szczepione w następujący sposób:

- pierwsza dawka w dniu 0,
- druga dawka po 7 dniach od pierwszej dawki (7. dzień).

Niemowlęta i dzieci w wieku od 2 miesięcy do <3 lat

Zalecana dawka dla niemowląt i dzieci w wieku od 2 miesięcy do <3 lat to łącznie 2 wstrzyknięcia po 0,25 ml każde:

- pierwsza dawka w dniu 0,
- druga dawka po 28 dniach od pierwszej dawki (28. dzień).

Instrukcje przygotowania dawki 0,25 ml znajdują się na końcu niniejszej ulotki dołączonej do opakowania.

Należy upewnić się, że pacjentowi i (lub) dziecku podano serię dwóch szczepień. Drugie szczepienie należy podać co najmniej 1 tydzień przed wystąpieniem u pacjenta i (lub) dziecka ryzyka narażenia na wirus japońskiego zapalenia mózgu. Jeśli okres ten jest krótszy, ochrona pacjenta i (lub) dziecka przed zachorowaniem może być niewystarczająca.

U dorosłych, młodzieży, rocznych lub starszych dzieci i niemowląt dawkę przypominającą można podać w drugim roku (tj. od 12 do 24 miesięcy) po pierwszej dawce zalecanego szczepienia pierwotnego. U dorosłych druga dawka przypominająca może zostać podana 10 lat po pierwszej dawce przypominającej. W przypadku osób starszych (w wieku  $\geq 65$  lat) pierwszą dawkę przypominającą można podać wcześniej. Lekarz zdecyduje, czy konieczna jest dawka przypominająca oraz kiedy należy ją podać.

#### **Jak stosować szczepionkę**

Lekarz lub pielęgniarka wstrzykuje szczepionkę IXIARO w mięsień ramienia pacjenta i (lub) dziecka (mięsień naramienny). Szczepionki IXIARO nie należy podawać do naczyń krwionośnych. W przypadku zaburzeń krzepnięcia u pacjenta i (lub) dziecka lekarz może zdecydować o podaniu szczepionki pod skórę (podskórnice).

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Pominięcie szczepienia preparatem IXIARO**

Jeśli pacjent i (lub) dziecko zapomni o zaplanowanym wstrzyknięciu, należy o tym poinformować lekarza i umówić się na kolejną wizytę w celu podania kolejnej dawki.

Jeśli pacjent i (lub) dziecko nie otrzyma drugiej dawki, nie jest w pełni chroniony przed chorobą. Na podstawie dostępnych danych wiadomo, że drugą dawkę należy podać w ciągu 11 miesięcy od pierwszej.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas badań klinicznych obserwowano większość przedstawionych poniżej działań niepożądanych. Występują one zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 dni po podaniu szczepionki, mają zwykle łagodne nasilenie i ustępują w ciągu kilku dni.

*Bardzo często (występują u więcej niż 1 osoby na 10):*

ból głowy, ból mięśni, ból w miejscu podania, tkliwość w miejscu podania, zmęczenie.

*Często (występują u 1 do 10 osób na 100):*

nudności, objawy grypopodobne, gorączka, inne reakcje w miejscu podania (np. zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, świąd).

*Niezbyt często (występują u 1 do 10 osób na 1000):*

wymioty, wysypka skórna, zmiany w węzłach chłonnych, migrena (pulsujący ból głowy, któremu często towarzyszą nudności i wymioty oraz nadwrażliwość na światło), zawroty głowy, układowe zawroty głowy (uczucie wirowania), biegunka, ból brzucha, nadmierna potliwość, swędzenie, dreszcze, złe samopoczucie, sztywność mięśni i stawów, bóle stawów, osłabienie, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (wzrost aktywności enzymów wątrobowych).

*Rzadko (występują u 1 do 10 osób na 10 000):*

kołatania serca, szybka praca serca, trudności w oddychaniu, zaburzenia czucia skórno (na przykład klucie lub mrowienie), pokrzywka, zaczerwienienie skóry, ból w nodze lub ramieniu, niedobór płytek krwi, zapalenie nerwów, obrzęki kończyn i obrzęki kostek, zaburzenia smaku, obrzęk powiek.

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 2 miesięcy do <3 lat.**

U dzieci w wieku od 2 miesięcy do <3 lat częściej obserwowano niżej wymienione działania niepożądane w porównaniu z dziećmi w wieku od 3 do <12 lat, młodzieży i dorosłych:

*Bardzo często:* gorączka (28,9%), biegunka (11,8%), objawy grypopodobne (11,2%), drażliwość (11,0%)

*Często:* utrata apetytu, wymioty, wysypka na skórze

*Niezbyt często:* kaszel

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać szczepionkę IXIARO**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki IXIARO po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C -8°C).

Nie zamrażać. Jeśli szczepionka została zamrożona, nie należy jej stosować.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera szczepionka IXIARO**

1 dawka (0,5 ml) szczepionki IXIARO zawiera:

wirus japońskiego zapalenia mózgu, szczep SA<sub>14-14-2</sub> (inaktywowany)<sup>1,2</sup> 6 AU<sup>3</sup>

co odpowiada mocy  $\leq 460$  ng ED<sub>50</sub>

<sup>1</sup> namnożony w komórkach Vero

<sup>2</sup> adsorbowany na glinu wodorotlenku, uwodnionym (około 0,25 miligramów Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> jednostek antygenu

Szczepionka zawiera wodorotlenek glinu będący adiuwantem.

Inne składniki leku to: sodu chlorek, potasu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda szczepionka IXIARO i co zawiera opakowanie**

Szczepionka IXIARO jest zawiesiną do wstrzykiwań (0,5 ml w szklanej ampułkostrzykawce z lub bez dołączonej igły; opakowanie po 1).

Szczepionka IXIARO to biała, sterylna zawiesina o lekko mlecznym kolorze, która po wstrząśnięciu staje się jednolita.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

Valneva Austria GmbH

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Wiedeń

Austria

E-mail: [infoixiaro@valneva.com](mailto:infoixiaro@valneva.com)

Wytwórca:

Valneva Scotland Ltd.

Oakbank Park Road,

Livingston EH53 0TG, Szkocja,

Wielka Brytania

Aby uzyskać jakiegokolwiek informacje na temat tego leku, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym pod następującym adresem e-mail:

[infoixiaro@valneva.com](mailto:infoixiaro@valneva.com)

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>. Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia i nie powinna być stosowana przez u więcej niż jednej osoby. Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jeśli opakowanie nie zawiera igły, należy zastosować sterylną igłę.

Produktu nie należy używać, jeśli folia blistra jest naruszona lub opakowanie jest uszkodzone.

Podczas przechowywania może dojść do wytrącania się drobnego białego osadu, nad którym widoczny jest klarowny, bezbarwny supernatant.

Przed podaniem wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać białą, nieprzezroczystą, jednorodną zawiesinę. Nie podawać, jeśli po wstrząśnięciu pozostają nierozpuszczone cząstki lub widoczna jest zmiana barwy bądź jeśli ampułkostrzykawka wydaje się być fizycznie uszkodzona.



Niezużyty produkt leczniczy lub jego odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Informacje dotyczące podawania dawki 0,5 ml szczepionki IXIARO osobom w wieku od 3 lat.

W celu podania całej dawki 0,5 ml należy wykonać następujące czynności:

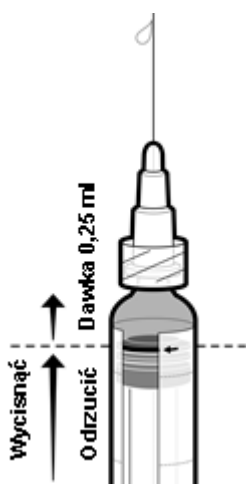
1. Wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.
2. Zdjąć nasadkę z końcówki strzykawki, ostrożnie ją przekręcając. Nie należy odłamywać ani pociągać końcówki ze względu na ryzyko uszkodzenia strzykawki.
3. Podłączyć igłę do ampułkostrzykawki.

Informacje dotyczące przygotowania dawki 0,25 ml szczepionki IXIARO do użycia u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

W celu podania dawki 0,25 ml dzieciom w wieku od 2 miesięcy do <3 lat należy wykonać następujące czynności:

1. Wstrząsnąć strzykawkę, aby uzyskać jednorodną zawiesinę.
2. Zdjąć nasadkę z końcówki strzykawki, ostrożnie ją przekręcając. Nie należy odłamywać ani pociągać końcówki ze względu na ryzyko uszkodzenia strzykawki.
3. Podłączyć igłę do ampułkostrzykawki.
4. Przytrzymać strzykawkę w pionowym położeniu.
5. Popchnąć tłok do krawędzi czerwonej linii na obudowie strzykawki wskazywanej przez czerwoną strzałkę (patrz Rycina 1)\* w celu usunięcia nadmiaru płynu.
6. Podłączyć nową sterylną igłę przed wstrzyknięciem pozostałej objętości.

\*W razie przesunięcia tłoka poza czerwoną linię nie można zagwarantować podania dawki 0,25 ml, dlatego należy wówczas użyć nowej strzykawki.



**Rycina 1:**  
Przygotowanie do  
podania dawki 0,25 ml