

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 SA₁₄-14-2 (inaktywowany)^{1,2} 6 mikrogramów³
co odpowiada mocy ≤ 460 ng ED₅₀

¹ namnożony w komórkach Vero

² adsorbowany na glinu wodorotlenku, uwodnionym (około 0,25 miligramów Al³⁺)

³ całkowita zawartość białka

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 PO₄) o następującym składzie:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂PO₄ – 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

Pierwotna seria szczepień 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 dawce pierwszej.

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 (dorośli)

Dawkę przypominającą (trzecią dawkę) należy podać, w 2. roku (tj. po upływie 12-24 miesięcy) po zalecanym 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). Nie ma danych potwierdzających konieczność stosowania dodatkowych dawek przypominających.

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.

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.

Dawka przypominająca (dzieci i młodzież)

Nie są dostępne dane dotyczące czasu podania i odpowiedzi na dawkę przypominającą u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat).

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.

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 zauważyć, 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, pirosiarczyny sodu, białko komórek gospodarza. Osobom, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości po podaniu pierwszej dawki szczepionki nie należy podawać drugiej dawki.

Podanie szczepionki należy przełożyć 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 dawki drugiej. 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

W jednym badaniu klinicznym oceniano jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO z inaktywowaną szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. Nie obserwowano interakcji w zakresie odpowiedzi immunologicznej, związanych odpowiednio ze stosowaniem szczepionki przeciw japońskiemu zapaleniu mózgu (JEV) i szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HAV). Nie wykazano, aby jednoczesne stosowanie szczepionki IXIARO i szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A dawało gorsze wyniki niż stosowanie szczepień pojedynczych, w zakresie średnich geometrycznych miana (GMT) przeciwciał neutralizujących anty-JEV i przeciwciał przeciwko HAV oraz współczynników serokonwersji (patrz punkt 5.1).

Wśród osób, które zostały jednocześnie zaszczepione preparatem IXIARO i szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A nie obserwowano statystycznie istotnie częstszych reakcji niepożądanych uogólnionych lub występujących w miejscu iniekcji, w porównaniu z osobami, które otrzymały jedną ze tych szczepionek.

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 nieznaczące. 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 4248 zdrowych osób dorosłych (z krajów nieendemicznych) oraz 1371 dzieci i młodzieży (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%) i tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (33%).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży obejmowały gorączkę, biegunkę, chorobę grypopodobną, drażliwość i ból w miejscu 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 w podeszłym wieku

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 ucha i błędnika

Niezbyt często: układowe zawroty głowy

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

Rzadko: pokrzywka, rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle mięśni

Niezbyt często: sztywność mięśni

Rzadko: bóle kończyn, bóle stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: ból, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia

Często: zmęczenie, objawy grypopodobne, gorączka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, świąd

Niezbyt często: dreszcze, złe samopoczucie, miejsce wstrzyknięcia: krwiak

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)

	Częstość występowania działań niepożądanych (%) zależnie od dawki/wieku	
Klasyfikacja układów i narządów	0,25 ml N=771 2 miesiące do < 3 lat	0,5 ml N=540 3 do < 18 lat
Preferowany termin		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Powiększenie węzłów chłonnych	0,1	0,0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	8,2	2,0
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	3,0	5,8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Kaszel	0,5	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	11,8	1,1
Wymioty	7,4	1,9
Nudności	4,0	1,3
Ból brzucha	0,1	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	6,4	0,9
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból mięśni	3,1	3,2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	28,9	11,3
Objawy grypopodobne	11,2	3,0
Drażliwość	11,0	1,1
Męczliwość	3,5	2,2
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	9,7	4,1
Ból w miejscu wstrzyknięcia	6,3	12,2
Tkliwość w miejscu wstrzyknięcia	4,2	8,9
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	3,6	2,6
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	1,0	1,5

Świąd w miejscu wstrzyknięcia	0,6	1,1
Badania diagnostyczne		
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 żadnego przypadku przedawkowania.

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 2480 zdrowych dorosłych osób biorących udział w sześciu randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i w trzech badaniach III fazy bez grupy kontrolnej oraz u około 550 dzieci uczestniczących w jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym i jednym badaniu III fazy bez grupy kontrolnej.

Kluczowe badanie immunogenności (dorośli)

Immunogenność szczepionki oceniano podczas randomizowanego, wieloośrodkowego 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 SA₁₄₋₁₄₋₂.

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 powyżej 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥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 $PRNT_{50} \geq 1:10$ i średnie geometryczne mian przeciwciał (GMT) w. 2., 6., 12., 24. i 36. miesiącu.

Tabela 3. Odsetek osób z $PRNT_{50} \geq 1:10$ 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 $PRNT_{50} \geq 1:10$		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 $PRNT_{50} \geq 1:10$: 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 $PRNT_{50} \geq 1:10$ 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 $PRNT_{50} \geq 1:10$ oraz zmiany GMT w funkcji czasu.

Tabela 4. Wartości odsetkowe uczestników z $PRNT_{50} \geq 1:10$ 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 $PRNT_{50} \geq 1:10$		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]

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 PRNT₅₀<1:10) w 6. i (lub) 12. miesiącu od szczepienia pierwotnego. Uzyskane wyniki wskazują, że drugą dawkę szczepienia pierwotnego można podać do 11 miesięcy po pierwszej. W tabeli 5 przedstawiono parametry odpowiedzi immunologicznej na kolejne dawki w różnych punktach czasowych po pełnym lub niepełnym szczepieniu pierwotnym.

Tabela 5. Wartości SCR i GMT po 4 tygodniach po podaniu pojedynczej dawki przypominającej 6 µg uczestnikom z grupy PRNT₅₀ <1:10 (miano PRNT₅₀<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]
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)

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-JE 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 6).

Tabela 6. 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 + HAVRIX 1440	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]

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy obejmującym zdrowe hinduskie dzieci w wieku poniemowlęcym od ≥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 7.

Tabela 7: Wskaźnik serokonwersji, odsetek pacjentów osiągających co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał neutralizujących anti-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 ≥ 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 ⁰ (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.

Immunogenność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży z krajów nieendemicznych

Bezpieczeństwo stosowania i immunogenność szczepionki IXIARO oceniono w analizie dotychczas uzyskanych wyników trwającego aktualnie 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 ≥ 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 dotychczas u 54 pacjentów. Wyniki SCR i GMT są zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Wskaźniki serokonwersji i średnia geometryczna miana przeciwciał neutralizujących anty-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 ≥ 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 ≥ 3 do < 18 lat	0,5 ml	56. dzień	100% 46/46	332,1	251,2; 439,0
		7. miesiąc	100% 16/16	84,0	56,3; 125,4

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.

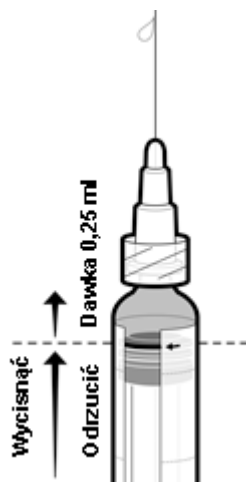
W celu podania dawki 0,25 ml dzieciom w wieku od 2 miesięcy do < 3 lat należy wykonać następujące czynności:

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:

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/>.