LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
*Dilectio Dei honorabilis sapientia.*

# Register svedomiu repugnantných liečiv

**Lekárnici za život – Slovensko, o .z.**
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

| | | |
|---|---|---|
| ⑥ Iné | ✔ **IXIARO injekčná suspenzia sus inj 1x0,5 ml/6 µg (skl.napl.striek.)** | ⊙ Možno vydávať |

Dispenza?ný protokol 6.D1 - vakcíny eticky nesporné

| Interné údaje: | |
|---|---|
| Dátum ostatnej revízie: | **2020-04-10 10:10:32** |
| Interné číslo záznamu: | **3158** |
| **Registračné informácie:** | |
| Aplikačná forma: | **injekčná suspenzia** |
| Registračné číslo produktu: | **EU/1/08/501/002** |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL): | **72658** |
| ATC klasifikácia III. stupňa: | **HLJ07B - Vírusové očkovacie látky** |
| ATC klasifikácia IV. stupňa: | **HLJ07BA - Očkovacia látka proti encefalitíde** |
| Stav: | **✔ Aktívny** |
| Výdaj: | **★ Viazaný** |
| V SR od: | **03/2009** |
| Cena orientačne [€]: | |

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

## Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU 1. NÁZOV LIEKU IXIARO injekčná suspenzia Vakcína proti japonskej encefalitíde (inaktivovaná, adsorbovaná) 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE 1 dávka (0,5 ml) lieku IXIARO obsahuje: Vírus japonskej encefalitídy kmeňa SA14-14-2 (inaktivovaný)1,2 6 AU3 zodpovedajúcich účinnosti ≤ 460 ng ED50 1 produkovaný vo Vero bunkách 2 adsorbovaný na hydroxide hlinitom, hydratovaný (približne 0,25 miligramov Al3+) 3 jednotiek antigénu Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. Pomocné látky so známym účinkom: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v 1mmol/dávka a sodík, menej ako 1mmol/dávka. Fyziologický roztok 0,0067 M (v PO4) pufrovaný fosfátom má nasledujúce fyziologické zloženie: NaCl – 9mg/mL KstrongPO4 – 0,144 mg/mL Na2HPO4 – 0,795 mg/mL 3. LIEKOVÁ FORMA Injekčná suspenzia. Číra tekutina s bielym precipitátom. 4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 Terapeutické indikácie IXIARO je indikovaný na aktívnu imunizáciu dospelých,dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku 2 a viac mesiacov proti japonskej encefalitíde. IXIARO sa má používať u osôb, u ktorých sa predpokladá expozícia počas cestovania alebo pri plnení pracovných povinností. 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania Dávkovanie Dospelí jedinci (18-65 rokov) Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúceho bežného plánu: Prvá dávka v deň 0. Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke. Zrýchlený plán Osoby vo veku 18 - 65 rokov môžu byť očkované podľa nasledujúceho zrýchleného plánu: Prvá dávka v 0. deň. Druhá dávka: 7 dní po prvej dávke. Pri oboch plánoch sa má primárna imunizácia ukončiť aspoň týždeň pred možným vystavením vírusu japonskej encefalitídy (JEV) (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku lieku IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový vakcinačný program liekom IXIARO. Ak primárna imunizácia dvoma injekciami nie je dokončená, nemusí byť dosiahnutá úplná ochrana pred ochorením. Existujú údaje o tom, že druhá injekcia podaná do 11 mesiacov po prvej dávke má za následok vysoké miery sérokonverzie (pozri časť 5.1). Posilňovacia dávka Posilňovacia dávka (tretia dávka) by sa mala podať v priebehu druhého roka (t. j. 12 – 24 mesiacov) po primárnej imunizácii, pred potenciálnym opätovným vystavením JEV. Osoby, u ktorých pretrváva riziko nakazenia japonskou encefalitídou (laboratórny personál alebo osoby žijúce v endemických oblastiach) by mali dostať posilňovaciu dávku v mesiaci 12 po primárnej imunizácii (pozri časť 5.1). Dlhodobé údaje o séroprotekcii po prvej posilňovacej dávke podanej 12 – 24 mesiacov po primárnej imunizácii naznačujú, že 10 rokov po prvej posilňovacej dávke, pred potenciálnym vystavením JEV, by sa mala podať druhá posilňovacia dávka. Staršie osoby (≥65 rokov) Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúceho bežného plánu: Prvá dávka v deň 0. Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke. Primárna imunizácia sa má ukončiť aspoň týždeň pred možným vystavením vírusu japonskej encefalitídy (JEV) (pozri časť 4.4). Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku lieku IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový vakcinačný program liekom IXIARO. Ak primárna imunizácia dvoma injekciami nie je dokončená, nemusí byť dosiahnutá úplná ochrana pred ochorením. Existujú údaje o tom, že druhá injekcia podaná do 11 mesiacov po prvej dávke má za následok vysoké miery sérokonverzie (pozri časť 5.1). Posilňovacia dávka Tak ako pri mnohých vakcínach, imunitná reakcia na liek IXARIO je u starších osôb slabšia ako u mladších dospelých. U starších osôb je trvanie ochrany

neisté, preto sa má pred ďalším vystavením vírusu JE zvážiť posilňovacia (tretia) dávka. Informácie o dlhodobej séroprotekcii po posilňovacej dávke nie sú známe. Pediatrická populácia Deti a dospievajúci od 3 rokov do 18 rokov Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,5 ml, podľa nasledujúceho rozpisu: Prvá dávka v deň 0. Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke. Deti od 2 mesiacov do 3 rokov Primárna vakcinačná séria sa skladá z dvoch samostatných dávok po 0,25 ml, podľa nasledujúceho rozpisu: Prvá dávka v deň 0. Druhá dávka: 28 dní po prvej dávke. Pozri časť 6.6, kde sú uvedené pokyny k príprave dávky 0,25 ml pre deti vo veku od 2 mesiacov do 3 rokov. Odporúča sa, aby očkované osoby, ktoré dostali prvú dávku lieku IXIARO, dokončili primárny 2-dávkový vakcinačný program liekom IXIARO. Posilňovacia dávka (deti a dospievajúci) Posilňovacia dávka (tretia dávka) by sa mala podať v priebehu druhého roka (t. j. 12 – 24 mesiacov) po primárnej imunizácii, pred potenciálnym opätovným vystavením JEV. Deti a dospievajúci, u ktorých pretrváva riziko nakazenia japonskou encefalitídou (osoby žijúce v endemických oblastiach) by mali dostať posilňovaciu dávku v mesiaci 12 po primárnej imunizácii (pozri časť 5.1). Deti a dospievajúci od 3 do 18 rokov by mali dostať jednu 0,5 ml posilňovaciu dávku. Deti od 14 mesiacov do 3 rokov by mali dostať jednu 0,25 ml posilňovaciu dávku. Pokyny k príprave 0,25 ml dávky pre deti vo veku od 2 mesiacov do 3 rokov sú uvedené v časti 6.6. U detí nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o séroprotekcii viac ako dva roky po prvej posilňovacej dávke podanej 1 rok po primárnej imunizácii. Deti do 2 mesiacov Bezpečnosť a účinnosť lieku IXIARO u detí mladších ako 2 mesiace nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Spôsob podania Vakcína sa musí podávať intramuskulárnou injekciou do deltového svalu. U dojčiat sa ako miesto vpichu môže použiť anterolateriálna časť stehna. IXIARO sa nikdy nesmie vstreknúť intravaskulárne. Ak sa IXARIO podáva súbežne s injikovateľnými vakcínami, majú sa podávať osobitnými striekačkami do protiľahlých miest. Vo výnimočných prípadoch sa liek IXIARO môže podať podkožne pacientom s trombocytopéniou alebo poruchami krvácania, keďže po vnútrosvalovom podaní môže dôjsť ku krvácaniu. Podkožné podanie by mohlo viesť k suboptimálnej reakcii na vakcínu (pozri časť 4.4). Je však potrebné poznamenať, že neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti podporujúce podanie podkožnou cestou.. 4.3 Kontraindikácie Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na zvyšky protamín sulfát, formaldehyd, hovädzí sérový albumín, DNA hostiteľskej bunky, metabisulfit sodný, proteín hostiteľskej bunky. Osobám, u ktorých sa po prijatí prvej dávky vakcíny prejavia reakcie z precitlivenosti, sa nesmie podať druhá dávka. U osôb s akútnym ťažkým horúčkovitým stavom sa podanie musí odložiť. 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Podobne ako pri všetkých injektovateľných vakcínach, vždy musí byť k dispozícii vhodná lekárska liečba a dohľad na ošetrenie ojedinelých prípadov anafylaktických reakcií po podaní vakcíny. Liek IXIARO sa za žiadnych okolností nesmie podať intravaskulárne. Ako pri každej inej vakcíne nemusí vakcinácia liekom IXIARO viesť k ochrane vo všetkých prípadoch. Liek IXIARO nechráni pred encefalitídou spôsobenou inými mikroorganizmami. Rovnako ako iné intramuskulárne injekcie sa ani táto vakcína nesmie podávať vnútrosvalovo osobám s trombocytopéniou, hemofíliou alebo inými poruchami krvácania (pozri časť 4.2). U dospelých bola pri bežnom pláne po 10. dňoch od prvej i.m. vakcinácie pozorovaná miera sérokonverzie v hodnote 29,4 % a jeden týždeň po druhej i.m. vakcinácii bola táto hodnota 97,3 %. Po imunizácii podľa zrýchleného plánu bola po 7 dňoch po druhej i.m. vakcinácii pozorovaná miera sérokonverzie v hodnote 99 %. Primárna imunizácia sa preto musí vykonať najmenej týždeň pred možnou expozíciou vírusu japonskej encefalitídy (JEV). Ochrana pred japonskou encefalitídou nie je do podania druhej dávky zaistená. 4.5 Liekové a iné interakcie Súbežné podanie lieku IXIARO s inými vakcínami: Súbežné podanie lieku IXIARO s inaktivovanou vakcínou

proti hepatitíde A a vakcínou proti besnote podľa dvoch rozličných plánov bolo vyhodnotené v klinických štúdiách. Nedošlo k žiadnemu ovplyvneniu imunitnej reakcie na vakcínu proti vírusu japonskej encefalitídy (JEV) ani na vakcínu proti hepatitíde A ani proti besnote (pozri časť 5.1). Bezpečnostné profily lieku IXIARIO a ostatných skúmaných vakcín neboli pri súbežnom podaní zhoršené. U pacientov dostávajúcich imunosupresívnu liečbu alebo u pacientov s imunitnou nedostatočnosťou sa nemusí dosiahnuť adekvátna imunitná reakcia. Pediatrická populácia U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie. 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia Gravidita K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití lieku IXIARO u gravidných žien. Zo štúdií na zvieratách sa zistili nálezy nejednoznačnej klinickej relevancie (pozri časť 5.3). Počas gravidity sa treba preventívne vyhnúť použitiu lieku IXIARO. Dojčenie Nie je známe, či sa liek IXIARO vylučuje do ľudského mlieka. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov, resp. dojčatá, keďže systemické vystavenie dojčiacej ženy lieku IXIARO je zanedbateľné.Za neprítomnosti údajov a ako preventívne opatrenie by sa liek IXIARO počas laktácie nemal užívať. Fertilita Štúdia na potkanoch nepreukázala žiadne účinky na reprodukciu samičiek, hmotnosť plodu, prežívanie a vývoj mláďaťa súvisiace s vakcínou. 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje IXIARO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. 4.8 Nežiaduce účinky Prehľad bezpečnostného profilu Bezpečnosť lieku IXIARO sa posudzovala v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách na 5 021 zdravých dospelých jedincoch (z neendemických krajín) a 1 559 deťoch a dospievajúcich (najmä z endemických krajín). U približne 40 % liečených účastníkov štúdií sa prejavili systémové nežiaduce reakcie a u približne 54 % sa prejavili reakcie na mieste vpichu. Obvykle nastanú v prvých troch dňoch po vakcinácii, zvyčajne sú mierne a po niekoľkých dňoch prestanú. Medzi prvou a druhou dávkou alebo po posilňovacej dávke sa u dospelých nepozorovalo žiadne zvýšenie počtu nežiaducich reakcií. Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami u dospelých boli bolesť hlavy (20% osôb), myalgia (13%), bolesť v mieste podania injekcie (33%), citlivosť v mieste podania (33%) a únava (12,9 %). Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u detí a dospievajúcich boli pyrexia, hnačka, choroba podobná chrípke, podráždenosť, bolesť v mieste podania injekcie, citlivosť v mieste podania a začervenianie v mieste podania (pozri tabuľku 1). Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa nasledujúcich frekvencií: Veľmi časté: ≥ 1/10 Časté: ≥ 1/100 až 1/10 Menej časté: ≥1/1 000 až 1/100 Zriedkavé: ≥ 1/10 000 až 1/1 000 Populácia dospelých a starších dospelých (≥ 65 rokov) Poruchy krvného a lymfatického systému Menej časté: lymfadenopatia Zriedkavé: trombocytopénia Poruchy nervového systému Veľmi časté: bolesť hlavy Menej časté: migréna, závrat Zriedkavé: parestézia, neuritída, zmenené vnímanie chuti (dysgeuzia) Poruchy ucha a labyrintu Menej časté: vertigo Poruchy oka Zriedkavé: opuch očného viečka Poruchy srdca a srdcovej činnosti Zriedkavé: palpitácie, tachykardia Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Zriedkavé: dyspnoe Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu Časté: nevoľnosť Menej časté: vracanie, hnačka, bolesť brucha Poruchy kože a podkožného tkaniva Menej časté: vyrážka, pruritus, hyperhidróza Zriedkavé: urtikária, erytém Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Veľmi časté: myalgia Menej časté: muskuloskeletálna strnulosť, artralgia Zriedkavé: bolesť v končatinách Celkové ochorenia a reakcie na mieste podania Veľmi časté: bolesť na mieste vpichu, citlivosť na mieste vpichu, únava Časté: choroba podobná chrípke, pyrexia, iné reakcie na mieste vpichu, napr. začervenanie, stvrdnutie, opuch, svrbenie) Menej časté: triaška, nevoľnosť, asténia Zriedkavé: periférny edém Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Menej časté: zvýšenie pečeňových enzýmov Pediatrická populácia (2 mesiace až 18 rokov) Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich reakcií pozorovaných u detí, ktoré dostali dávku 0,25 ml (vo veku od 2 mesiacov do 3 rokov), a u detí a

dospievajúcich, ktorí dostali dávku 0,5 ml (3 roky až 18 rokov) Frekvencia nežiaducich reakcií (%) podľa dávky/vek Systémová orgánová trieda Uprednostňovaný pojem 0,25 ml N = 783 2 mesiace až 3 roky 0,5 ml N = 628 3 až 18 rokov Poruchy krvného a lymfatického systému Lymfadenopatia 0,1 0,0 Poruchy metabolizmu a výživy Znížená chuť do jedla 8,2 1,9 Poruchy nervového systému Bolesť hlavy 2,9 6,1 Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Kašeľ 0,5 0,3 Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho systému Hnačka 11,9 1,4 Vracanie 7,3 1,9 Napínanie na vracanie 3,9 1,9 Bolesti brucha 0,1 0,0 Poruchy kože a podkožného tkaniva Vyrážky 6,3 1,4 Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Myalgia 3,0 7,1 Celkové ochorenia a reakcie na mieste podania Pyrexia 28,5 10,4 Choroba podobná chrípke 10,9 2,9 Podráždenosť 10,9 1,9 Únava 3,5 3,5 Začervenanie na mieste vpichu 10,0 4,1 Bolesť na mieste vpichu 6,1 14,1 Citlivosť na mieste vpichu 4,2 14,7 Opuch na mieste vpichu 3,6 2,2 Stvrdnutie na mieste vpichu 1,2 1,9 Svrbenie na mieste vpichu 0,6 1,6 Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia Zvýšenie pečeňových enzýmov 0,5 0,2 Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. 4.9 Predávkovanie Neboli hlásené žiadne príznaky súvisiace s predávkovaním. Pediatrická populácia: Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania v pediatrickej populácii. Náhodné podanie lieku IXIARO v dávke 0,5 ml u detí vo veku 1 do 3 roky nepredstavuje žiadne bezpečnostné riziko (časť 5.1.). 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI 5.1 Farmakodynamické vlastnosti Farmakoterapeutická skupina: Vakcíny proti encefalitíde. ATC kód: J07BA02 Mechanizmus pôsobenia Mechanizmus pôsobenia vakcín proti japonskej encefalitíde (JE) nie je celkom známy. Štúdie na zvieratách preukázali, že vakcína spúšťa produkciu protilátok proti vírusu japonskej encefalitídy imunitným systémom, ktoré sú najčastejšie ochranné. Štúdie vystavenia sa vykonali na myšiach, ktoré boli liečené ľudskými antisérami po podaní lieku IXIARO. Z týchto štúdií vyplýva, že takmer všetky myši, ktoré mali titer z neutralizačného testu redukcie plaku v hodnote najmenej 1:10, boli chránené pri vystavení smrteľnému vírusu japonskej encefalitídy. Klinická účinnosť a bezpečnosť Neboli vykonané žiadne prospektívne skúšky účinnosti. Imunogenita lieku IXIARO bola skúmaná približne na 3 119 zdravých dospelých účastníkoch zahrnutých v siedmich randomizovaných kontrolovaných a v piatich nekontrolovaných skúšaniach fázy 3 a na približne 550 zdravých deťoch zahrnutých v dvoch randomizovaných kontrolovaných a dvoch nekontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3. Pivotné skúšanie imunogenity (dospelí) Imunogenita vakcíny bola posudzovaná v randomizovanej aktívne kontrolovanej multicentrickej klinickej skúške fázy 3 zaslepenej pre pozorovateľa s 867 zdravými účastníkmi a účastníčkami, ktorým bol podaný liek IXIARO alebo vakcína proti JEV licencovaná v USA - JE-VAX (podkožnou injekciou podľa režimu v 0., 7. a 28. deň). Koprimárnym koncovým bodom bola miera sérokonverzie (titer protilátok anti-JEV ≥1:10) a priemerné geometrické titre (GMT) v 56. deň posudzované podľa neutralizačného testu redukcie plaku (PRNT) pre celú skúmanú populáciu. Podiel účastníkov, u ktorých prebehla sérokonverzia, bol k 56. dňu veľmi podobný v oboch liečených skupinách (96,4 % v porovnaní s 93,8 % pre liek IXIARO resp. vakcínu JE-VAX). Hodnota GMT sa k 56. dňu zvýšila na 243,6 pre liek IXIARO a na 102,0 pre vakcínu JE-VAX. Imunitné reakcie vyvolané liekom IXIARO neboli menej hodnotné než reakcie vyvolané vakcínou JE-VAX (tabuľka 2). Tabuľka 2: Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre liek IXIARO a vakcínu JE-VAX v protokolárnej populácii. Titre neutralizačných protilátok proti JEV sa merali proti kmeňu JEV SA14-14-2. Miera sérokonverzie Časový bod IXIARO N=365 % (n) JE-VAX N=370 % (n) Kontrola 0 (skríning) 0 0 Kontrola 3 (28. deň) 54 (197) 86,8 (321) Kontrola

4 (56. deň) 96,4 (352) 93,8 (347) Priemerný geometrický titer (podľa neutralizačného testu redukcie plaku) Časový bod IXIARO N=365 GMT (n) JE-VAX N=370 GMT (n) Kontrola 0 (skríning) 5,0 (365) 5,0 (370) Kontrola 3 (28. deň) 17,4 (363) 76,9 (367) Kontrola 4 (56. deň) 243,6 (361) 102,0 (364) Vplyv veku na imunitnú reakciu na liek IXIARO a vakcínu JE-VAX sa posudzoval v sekundárnom koncovom bode v tejto aktívne kontrolovanej štúdii, kde sa porovnávali účastníci vo veku ≥ 50 rokov veku (N=262, priemerný vek 59,8) s účastníkmi mladšími než 50 rokov veku (N=605, priemerný vek 33,9). U účastníkov vo veku 50 rokov v porovnaní s účastníkmi ≥50 rokov sa v 28. a 56. deň po vakcinácii nepozoroval žiaden významný rozdiel v mierach sérokonverzie pri lieku IXARIO a vakcíny JE-VAX. Priemerné geometrické titre u účastníkov vo veku 50 rokov boli v 28. deň výrazne vyššie v porovnaní s účastníkmi ≥50 rokov v skupine, ktorá dostala vakcínu JE-VAX (80,9 versus 45,9, p=0,0236), ale v 56. deň nebol v tejto liečebnej skupine žiaden významný rozdiel. V skupine, ktorá dostala liek IXIARO, sa neprejavili žiadne významné vplyvy veku na priemerný geometrický titer. U účastníkov vo veku 50 rokov v porovnaní s účastníkmi ≥50 rokov sa v 28. ani 56. v žiadnej liečebnej skupine nepozoroval žiaden významný rozdiel v mierach sérokonverzie. Pretrvávanie protilátok (dospelí) Pretrvávanie protilátok sa hodnotilo v nekontrolovanej následnej klinickej štúdii ďalšieho sledovania fázy 3 s účastníkmi, ktorí absolvovali dve pivotné štúdie a dostali najmenej jednu dávku lieku IXIARO. Dlhodobá imunogenita lieku IXIARO sa hodnotila v podmnožine 181 účastníkov do 24. mesiaca (populácia so zámerom liečiť, ITT) a u 152 účastníkov do 36. mesiaca po prvej vakcinácii liekom IXIARO. Podiely účastníkov s PRNT50≥1:10 a GMT v 2., 6., 12., 24. a 36. mesiaci pre cieľovú populáciu sa uvádzajú v tabuľke 3. Tabuľka 3: Podiely účastníkov s PRNT50≥1:10 a priemerné geometrické titre (GMT) v 2., 6., 12., 24. a 36. mesiaci po vakcinácii liekom IXIARO (populácia ITT) Podiel účastníkov s PRNT50≥1:10 GMT Časový bod % (n/N) 95 % interval spoľahlivosti GMT (N) 95 % interval spoľahlivosti Mesiac 2 98,9 (179/181) [96,1; 99,7] 310,8 (181) [268,8; 359,4] Mesiac 6 95,0 (172/181) [90,8; 97,4] 83,5 (181) [70,9; 98,4] Mesiac 12 83,4 (151/181) [77,3; 88,1] 41,2 (181) [34,4; 49,3] Mesiac 24 81,8 (148/181) [75,5; 86,7] 44,3 (181) [36,7; 53,4] Mesiac 36 84,9 (129/152) [78,3; 89,7] 43,8 (152) [36,5; 52,6] Pozorovaný pokles hodnoty GMT je podľa očakávania a dobre zodpovedá údajom z iných inaktivovaných vakcín proti JE. V ďalšej otvorenej klinickej štúdii fázy 3 ďalšieho sledovania bolo hodnotené pretrvávanie protilátok do 24 mesiacov po primárnej vakcinácii. Do tejto následnej štúdie bolo zahrnutých celkovo 116 účastníkov, ktorí dostali odporúčanú primárnu dávku lieku IXIARO. Podiely účastníkov s PRNT50≥1:10 boli 82,8 % (95 % CI: 74,9, 88,6, N=116) v 6. mesiaci a 58,3 % v 12. mesiaci (95 % CI: 49,1, 66,9, N=115). V 24. mesiaci 48,3 % (95 % CI: 39,4, 57,3, N=116) účastníkov, ktorí dokončili primárnu imunizáciu, malo stále titre PRNT50 ≥1:10. GMT u týchto účastníkov bolo v 24. mesiaci 16,2 (95 % CI: 13,8, 19,0). Posilňovacia imunizácia (dospelí) V nekontrolovanej, otvorenej štúdii fázy 3 bola podaná jedna posilňovacia dávka 6 mcg (0,5 ml) lieku IXIARO v 15. mesiaci po primárnej imunizácii. Všetkých 198 liečených účastníkov bolo zahrnutých do populácie ITT a bezpečnostnej populácie. Podiely účastníkov s PRNT50≥1:10 a GMT počas časového obdobia sú zhrnuté v tabuľke 4: Tabuľka 4: Podiely účastníkov s PRNT50≥1:10 a GMT pred jednou 6 mcg posilňovacou dávkou a v 1., 6. a 12. mesiaci po jednej 6 mcg (0,5 ml) posilňovacej dávke podanej účastníkom v 15. mesiaci po odporúčanej primárnej imunizácii liekom IXIARO (populácia ITT). Podiel účastníkov s PRNT50≥1:10 GMT 95 % CI 95 % CI Pred posilňovacou dávkou, deň 0 (n=198) 69,2 % [62,4 %, 75,2 %] 22,5 [19,0; 26,7] Deň 28 (n=198) 100,0 % [98,1 %, 100,0 %] 900,1 [742,4; 1 091,3] Mesiac 6 (n=197) 98,5 % [95,6 %, 99,5 %] 487,4 [390,7; 608,1] Mesiac 12 (n=194) 98,5 % [95,6 %, 99,5 %] 361,4 [294,5; 443,5] Pretrvávanie protilátok po posilňovacej imunizácii (dospelí) V nekontrolovanej otvorenej predĺženej následnej štúdii, pokračujúcej po vyššie popísanej štúdii s

podanou posilňovacou dávkou, bolo sledovaných 67 účastníkov štúdie za účelom stanovenia titrov neutralizujúcich protilátok proti JEV približne 6 rokov po posilňovacej dávke. 96 % účastníkov štúdie (64/67) malo stále ochranné úrovne protilátok (PRNT50≥1:10) a GMT 148 (95% CI: 107; 207). Na ukázanie priemerného trvania ochrany bolo použité matematické modelovanie. Na základe tohto modelu sa odhaduje, že ochrana bude trvať v priemere 14 rokov a u 75 % očkovaných osôb pretrvajú ochranné úrovne protilátok (PRNT50≥1:10) po dobu 10 rokov. Druhú posilňovaciu dávku je preto potrebné podať 10 rokov po prvej posilňovacej dávke, podanej 1 rok po primárnej imunizácii, pred potenciálnym vystavením JEV. Zrýchlený plán imunizácie (dospelí) Imunogenicita IXIARO podávaného podľa zrýchleného očkovacieho plánu bola hodnotená v randomizovanej, pre pozorovateľa zaslepenej štúdii fázy 3. Celkovo 217 účastníkov vo veku 18-65 rokov dostalo IXIARO spolu s inaktivovanou vakcínou proti besnote (Rabipur) podľa zrýchleného plánu imunizácie v 0. deň a 7. deň a 56 jedincov dostalo IXIARO samotné podľa bežného očkovacieho plánu v 0. deň a 28. deň. Podiel účastníkov, u ktorých prebehla sérokonverzia do 7 a 28 dní po poslednej imunizácii bol podobný pri oboch plánoch. Miery sérokonverzie a titre protilátok takisto ostali pri oboch plánoch porovnateľne vysoké do 12 mesiacov po prvej imunizácii (tabuľka 5). Zrýchlený plán bol testovaný pri súbežnom podaní lieku IXIARO a Rabipur, no môže sa použiť aj pri podaní samotného lieku IXARIO, keďže medzi týmito dvomi vakcínami sa nepozorovalo žiadne ovplyvnenie imunitnej reakcie (pozri časť 4.5). Tabuľka 5: Miery sérokonverzie a GMT pre anti-JEV neutralizačné protilátky v 0., 14., 21., 35., 56. a 365. deň po imunizácii liekom IXIARO a inaktivovanou vakcínou proti besnote podľa zrýchleného plánu a samotným liekom IXIARO pri bežnom pláne (populácia podľa protokolu) Miera sérokonverzie (Podiel účastníkov PRNT50≥1:10) GMT (neutralizačný test redukcie plaku) Zrýchlený plán % (n/N) Bežný plán % (n/N) Zrýchlený plán (N) Bežný plán (N) Očkovacia schéma IXIARO 0., 7. deň Rabipur 0., 3., 7. deň IXIARO 0., 28. deň - IXIARO 0., 7. deň Rabipur 0., 3., 7. deň IXIARO 0., 28. deň - 0. deň 6 (13/215) 9 (5/55) 5,63 (215) 5,73 (55) 14. deň 99 (206/209) NA 715 (209) NA 21. deň 100 (207/208) NA 1255 (208) NA 35. deň 99 (203/206) 100 (47/47) 690 (206) 376 (47) 56. deň 98 (200/204) 100 (49/49) 372 (204) 337 (49) 365. deň 94 (188/199) 88 (42/48) 117 (199) 39 (48) NA= neaplikovateľné Neúplná primárna imunizácia (dospelí) Imunogenita posilňovacích dávok bola takisto hodnotená v štúdii skúmajúcej pretrvávanie imunity po rozličných primárnych imunizačných režimoch (2x6 mcg: N=116, 1x12 mcg: N=116 alebo 1x6 mcg: N=117). Jediná posilňovacia dávka 6 mcg (0,5 ml) bola podaná v 11. alebo 23. mesiaci po prvej dávke tým účastníkom, ktorí boli určení ako séronegatívni (titre PRNT50 1:10) v 6. a/alebo 12. mesiaci po primárnej imunizácii. Výsledky naznačujú, že druhá injekcia z primárnej imunizačnej série môže byť podaná do 11 mesiacov po prvej dávke. Imunitné odpovede na ďalšie dávky v rozličných časových obdobiach po úplnej alebo neúplnej primárnej imunizácii sú uvedené v tabuľke 6. Tabuľka 6: SCR a GMT v štyroch týždňoch po jedinej 6 mcg posilňovacej dávke podanej účastníkom s PRNT50 1:10 (PRNT501:10 znamená, že účastník už nie je chránený protilátkami) v 11. alebo 23. mesiaci po odporúčanej primárnej imunizácii (2x6 mcg) alebo nekompletnej (1x6 mcg) primárnej imunizácii liekom IXIARO (populácia ITT). (n/N) SCR GMT [95 % CI] Posilňovacia dávka po odporúčanej primárnej imunizácii (2x6 mcg) Posilňovacia dávka v mesiaci 11 (17/17) 100 % 673,6 [378,7; 1198,2] Posilňovacia dávka v mesiaci 23 (27/27) 100 % 2 536,7 [1467,7; 4384,4] Posilňovacia dávka po neúplnej primárnej imunizácii (1x6 mcg) Druhá dávka v mesiaci 11 (99/100) 99 % 504,3 [367,3; 692,3] Druhá dávka v mesiaci 23 (5/5) 100 % 571,4 [88,2; 3 702,9] Súbežné použitie (dospelí) Súbežné podanie lieku IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti vírusu hepatitídy A (HAV) (HAVRIX 1440) Súbežné použitie lieku IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti vírusu hepatitídy A (HAV) (HAVRIX 1440) bolo skúmané v jednej klinickej štúdii. Nedošlo k

žiadnemu ovplyvneniu imunitnej reakcie na vírus JE, respektíve vírus HAV. Preukázalo sa, že súbežné podanie lieku IXIARO a inaktivovanej vakcíny proti hepatitíde A nie je horšie než samostatné vakcinácie z hľadiska hodnoty GMT neutralizačnej protilátky antiJEV a protilátky proti HAV a z hľadiska miery sérokonverzie pre oba typy protilátok (tabuľka 7). Tabuľka 7: Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer neutralizačnej protilátky anti-JEV v 56. deň a miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer protilátky proti HAV v 28. deň v populácii podľa protokolu Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre neutralizačnú protilátku anti-JEV v 56. deň % s hodnotou SCR GMT 95% CI Skupina C: IXIARO + HAVRIX1440 100,0 202,7 [153,7; 261,2] Skupina A: IXIARO + Placebo 98,2 192,2 [147,9; 249,8] Miery sérokonverzie a priemerné geometrické titre pre protilátku proti HAV v 28. deň % s hodnotou SCR GMT 95% CI Skupina C: IXIARO + HAVRIX 1440 100,0 150,0 [111,7; 202,3] Skupina B: HAVRIX + Placebo 96,2 124,0 [91,4; 168,2] Súbežné podanie lieku IXIARO s inaktivovanou vakcínou proti besnote (Rabipur): Súbežné podanie lieku IXIARO a vakcíny Rabipur sa pozorovalo u dospelých vo veku 18 až 65 rokov v štúdii zaslepenej pre pozorovateľa fázy 3 v porovnaní sa samotným očkovaním podľa bežného plánu. Nepozoroval sa žiadny vplyv z hľadiska priemerného geometrického titra (GMT) a mier sérokonverzie pre neutralizačné JEV protilátky (tabuľka 8). Takisto sa nepozoroval vplyv na imunitnú reakciu na Rabipur. Tabuľka 8: Miery sérokonverzie (podiel účastníkov s PRNT50 ≥ 1:10) a GMT (neutralizačný test redukcie plaku) pre neutralizačné protilátky anti-JEV po podaní lieku IXIARO a vakcíny Rabipur podľa bežného plánu, populácia podľa protokolu Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer pre JEV neutralizačnú protilátku v 56. deň SCR [%] (n/N) GMT [95 % CI] (N) IXIARO + Rabipur 100 (157/157) 299 [254 - 352] (157) IXIARO 100 (49/49) 337 [252 - 451] (49) Očkovacie plány: IXIARO: 0./28.deň , Rabipur: 0./7./28. deň. Imunogenita u starších osôb (≥65 rokov) Imunogenita lieku IXIARO bola hodnotená v otvorenej, nekontrolovanej štúdii u 200 zdravých, starších osôb vo veku 65 až 83 rokov, vrátane účastníkov so stabilnými základnými ochoreniami, ako napr. hypercholesterolémia, hypertenzia, kardiovaskulárne ochorenie alebo diabetes mellitus nezávislý od inzulínu. JEV neutralizačné protilátky boli stanovené 42 dní po druhej dávke primárnej série (70. deň). Z hľadiska mier sérokonverzie (percento účastníkov s PRNT50 titrom ≥ 1:10) a priemerných geometrických titrov majú staršie osoby slabšiu imunitnú reakciu v porovnaní s mladšími dospelými a deťmi (tabuľka 9). Tabuľka 9: Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer JEV neutralizačnej protilátky na 70. deň v populácii, ktorá mala podstúpiť liečbu („intent-to-treat“), celkovej populácii štúdie a stratifikovanej podľa veku Miery sérokonverzie a priemerný geometrický titer pre JEV neutralizačnú protilátku v 70. deň n / N SCR GMT 95 % CI Celková populácia štúdie 128/197 65 % 37 29,2; 47,8 Veková skupina 65 - 75 rokov 113/173 65,3 % 37,2 28,6; 48,3 Veková skupina ≥ 75 rokov 15/23 65,2 % 42,2 19,2; 92,7 Pediatrická populácia V štúdii fázy 2 na zdravých indických batoľatách vo veku ≥1 rok až 3 roky, sa 24 detí podrobilo vakcinácii pomocou 0,25 ml lieku IXIARO (licencovaná dávka pre túto vekovú skupinu) a 24 detí dostalo dospelú dávku 0,5 ml. Údaje sú obmedzené, ale v bezpečnostnom profile neboli v tejto vekovej skupine žiadne rozdiely medzi dávkou 0,25 ml a 0,5 ml. Imunogenita a bezpečnosť lieku IXIARO u detí a dospievajúcich z krajiny endemického výskytu JEV Bezpečnosť a imunogenita lieku IXIARO sa hodnotili v randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdii vykonanej na Filipínach, kde sa JEV vyskytuje endemicky. Bezpečnostný profil lieku IXIARO sa porovnával s kontrolnými vakcínami Havrix (vakcína proti hepatitíde A, pediatrická formulácia 720 ELISA jednotiek/0,5 ml) a Prevenar (pneumokoková 7-valentná konjugovaná vakcína [difterická bielkovina CRM197]). Hodnotenie imunogenity sa vykonalo v podmnožine študijnej populácie a jeho súčasťou bolo stanovenie miery sérokonverzie (SCR) definovanej ako titer protilátok neutralizujúci JEV ≥1:10, časť účastníkov dosiahla minimálne štvornásobný nárast titrov

protilátok a priemerný geometrický titer (GMT) v 56. deň a v 7. mesiaci, podľa dávky a vekovej skupiny. Imunologické reakcie získané pomocou lieku IXIARO sú uvedené v tabuľke 10. Tabuľka 10: Miery sérokonverzie, miery účastníkov s minimálne 4-násobným nárastom titrov protilátok neutralizujúcich JEV a priemernými geometrickými titrami na začiatku štúdie, v 56. deň a v 7. mesiaci, stratifikované podľa vekovej skupiny, ITT populácia (so zámerom liečby) Dávka vakcíny 0,25 ml 0,5 ml Veková skupina 2 mesiace – 6 mesiacov 6 mesiacov – 12 mesiacov 1 rok – 3 roky 3 roky – 12 rokov 12 rokov – 18 rokov Miery sérokonverzie % (n/N) Pred vakcináciou 30 % (3/10) 0 % (0/20) 3,2 % (4/125) 16,8 % (17/101) 45,7 % (64/140) 56. deň 100 % (9/9) 100 % (19/19) 85,5 % (106/124) 100,0 % (100/100) 100 % (137/137) 7. mesiac 100 % (10/10) 100 % (18/18) 91,0 % (91/100) 97,1 % (133/137) Podiel účastníkov dosahujúcich ≥4-násobný nárast titrov protilátok proti JEV v % (n/N) 56. deň 100 (9/9) 94,7 (18/19) 96,7 (116/120) 94,0 (94/100) 77,4 (106/137) 7. mesiac 90,0 (9/10) 83,3 (15/18) 75,8 (94/124) 71,0 (71/100) 65,0 (89/137) Priemerný geometrický titer (N) Pred vakcináciou 8,42 (10 ) 5◊ (20) 5,52 (124) 6,54 (101) 13,08 (140) 56. deň 687,35 (9) 377,79 (19) 258,90 (121) 213,67 (100) 175,63 (137) 7. mesiac 159,27 (10) 64,00 (18) 38,91 (125) 43,60 (100) 86,61 (137) ◊Negatívnym predvakcinačným titrom sa priradila hodnota 5. Bezpečnosť a znášanlivosť sa hodnotili v celej študijnej populácii. Rodičia alebo účastníci zaznamenávali nežiaduce udalosti do denníka počas prvých siedmich dní po každej vakcinácii. Rodičia alebo účastníci dostali otázku týkajúcu sa všetkých nežiaducich účinkov v deň druhej vakcinácie a počas osobných návštev vrátane lekárskeho vyšetrenia 28 dní (56. deň) a 6 mesiacov (7. mesiac) po druhej dávke. Bezpečnostný profil lieku IXIARO bol porovnateľný s profilmi liekov Havrix alebo Prevenar. Pretrvávanie protilátok a posilňovacia dávka u detí a dospievajúcich z krajiny endemického výskytu JEV Pretrvávanie protilátok neutralizujúcich JEV po primárnej imunizácii a bezpečnosť a imunogenita posilňovacej dávky IXIARO 12 mesiacov po primárnej imunizácii boli hodnotené v randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej klinickej štúdii uskutočnenej vo Filipínach, kde sa endemicky vyskytuje JEV (300 detí v priemernom veku 5,3 rokov, v rozsahu 1,2 – 17,3 rokov.) 150 detí bolo sledovaných 3 roky bez posilňovacej dávky, ďalších 150 detí dostalo posilňovaciu dávku po 1 roku (0,25 ml, ak mali 3 roky v čase podania posilňovacej dávky, 0,5 ml, ak mali 3 roky a staršie) a boli sledované ďalšie dva roky. Miera séroprotekcie (SPR) definovaná ako titer neutralizujúcich protilátok ≥1:10 a priemerný geometrický titer (GMT) sú uvedené v tabuľke 11. Posilňovacia dávka viedla k zjavnému nárastu hodnôt GMT a miera séroprotekcie zostala 100% dva roky po posilňovacej dávke. Tabuľka 11: Miery séroprotekcie a priemerné geometrické titre s posilňovacou dávkou lieku IXIARO a bez posilňovacej dávky v 12., 13., 24. a 36. mesiaci, populácia ITT (so zámerom liečiť) Bez posilňovacej dávky N = 150 Posilňovacia dávka 12 mesiacov po primárnej imunizácii N = 149 Časový bod Posilňovacia dávka 0,25 ml N=81 Posilňovacia dávka 0,5 ml N=67 Miera séroprotekcie % (n/N) Mesiac 12 89,9 (134/149) 97,5 (79/81) 89,6 (60/67) Mesiac 13 nedostupné 100 (81/81) 100,0 (67/67) Mesiac 24 89,0 (130/146) 100 (80/80) 100,0 (67/67) Mesiac 36 90,1 (128/142) 100,0 (76/76) 100,0 (67/67) Priemerný geometrický titer Mesiac 12 46 67 40 Mesiac 13 nedostupné 2911 1366 Mesiac 24 50 572 302 Mesiac 36 59 427 280 Imunogenita a bezpečnosť u detí a dospievajúcich z neendemických krajín Bezpečnosť a imunogenita lieku IXIARO sa hodnotila v nekontrolovanom otvorenom klinickom skúšaní realizovanom v Spojených štátoch amerických, Európe a Austrálii na zdravých účastníkoch mužského a ženského pohlavia, ktorí plánovali cestovať do oblastí s endemickým výskytom JEV. Deti a dospievajúci vo veku ≥ 3 do 18 rokov dostali dve dávky vakcíny po 0,5 ml a deti vo veku ≥ 2 mesiace do 3 rokov dostali dve dávky vakcíny po 0,25 ml v 0. deň a 28. deň formou intramuskulárnej injekcie. Údaje imunogenity boli hodnotené u 64 účastníkov. Hodnoty SCR a GMT sú znázornené v tabuľke 12. Tabuľka 12: Miery

sérokonverzie (SCR) a priemerný geometrický titer (GMT) protilátok neutralizujúcich JEV podľa dávky vakcíny a vekovej skupiny. Populácia ITT (so zámerom liečiť) Dávka lieku IXIARO Časový bod SCR n / N GMT 95 % CI Veková skupina ≥2 mesiace do 3 roky 0,25 ml 56. deň 100 % 5/5 216,2 106,0; 441,0 7. mesiac 100 % 2/2 48,0 0,0; 3214485,7 Veková skupina ≥3 to 18 rokov 0,5 ml 56. deň 100 % 57/57 340,7 269,8; 430,3 7. mesiac 90,6 % 29/32 57,1 38,4; 84,9 Pretrvávanie protilátok u detí a dospievajúcich z neendemických krajín Pretrvávanie protilátok bolo hodnotené počas 3 rokov po primárnej vakcinácii liekom IXIARO v nekontrolovanom, otvorenom, následnom klinickom skúšaní vykonanom v Spojených štátoch amerických, Európe a Austrálii. Dlhodobé údaje o imunogenite boli hodnotené u 23 detí, s priemerným vekom 14,3 rokov, v rozsahu 3 – 18 rokov). Hodnoty SPR a GMT sú zobrazené v tabuľke 13. Tabuľka 13: Miery séroprotekcie a priemerný titer neutralizačných protilátok proti JEV rozdelené podľa dávky vakcíny a vekovej skupiny, populácia ITT (so zámerom liečiť) Miera séroprotekcie (Miera účastníkov s PRNT50≥1:10) % (n/N) Priemerný geometrický titer (neutralizačný test redukcie plaku) GMT [95%CI] Po primárnej imunizácii s dávkou 0,25 ml Po primárnej imunizácii s dávkou 0,5 ml Po primárnej imunizácii s dávkou 0,25 ml Po primárnej imunizácii s dávkou 0,5 ml 12. mesiac 0 % (0/0) 89,5 % (17/19) - 48 [28; 80] 24. mesiac 100 % (1/1) 90,9 % (20/22) 193 [NA] 75 [46; 124] 36. mesiac 100 % (1/1) 88,9 % (16/18) 136 [NA] 61 [35; 106] NA 95% interval spoľahlivosti nebolo možné stanoviť (údaje od jedného účastníka) 5.2 Farmakokinetické vlastnosti Pri vakcínach sa nevyžaduje hodnotenie farmakokinetických vlastností. 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti Neklinické údaje o toxicite sú obmedzené. V štúdii reprodukčnej toxicity a prenatálnej/postnatálnej toxicity sa nezistili žiadne účinky na reprodukciu, hmotnosť plodu, prežitie alebo vývoj potomka, ktoré by súviseli s vakcínou. Neúplná osifikácia častí kostry sa však pozorovala v skupine, ktorá dostala 2 dávky, ale nie v skupine, ktorá dostala 3 dávky. V súčasnosti je ťažké vysvetliť, či tento jav súvisí s liečbou alebo nie. 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE 6.1 Zoznam pomocných látok Fosfátom pufrovaný fyziologický roztok, ktorý tvorí: Chlorid sodný Dihydrogénfosforečnan draselný Hydrogénfosforečnan sodný Voda na injekcie Adjuvant sa uvádza v časti 2. 6.2 Inkompatibility Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. 6.3 Čas použiteľnosti 2 roky 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. 6.5 Druh obalu a obsah balenia 0,5 ml suspenzie v naplnenej striekačke (sklo typu I) s piestovou zarážkou (elastomér chlórobutylu). Veľkosť balenia 1 striekačky so samostatnou ihlou alebo bez nej. 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom Naplnená striekačka je určená len na jedno použitie a nemala by sa používať pre viac než jednu osobu. Naplnená striekačka je pripravená na použitie. Ak ihla nebola dodaná, použite sterilnú ihlu. Nepoužívajte, ak je fólia blistra porušená alebo balenie poškodené. Počas skladovania možno pozorovať jemnú bielu usadeninu s čírym bezfarebným supernatantom. Pred podaním dôkladne pretrepte striekačku, aby sa dosiahla nepriehľadná biela homogénna suspenzia. Ak sú po pretrepaní prítomné častice hmoty, ak sa prejaví zmena farby alebo ak sa zdá, že striekačka bola fyzicky poškodená, liek nepodávajte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Informácie o podaní lieku IXIARO v dávke 0,5 ml osobám starším ako 3 roky Pri podávaní celej dávky 0,5 ml dodržte nižšie uvedené kroky: 1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu. 2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku.3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu. Informácie o príprave lieku IXIARO v dávke 0,25 ml na použitie u detí do 3 rokov Pri podávaní dávky 0,25 ml deťom vo veku 2 mesiace až 3 roky dodržte nižšie uvedené kroky: 1. Zatraste striekačkou, aby ste dostali

homogénnu suspenziu. 2. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku. 3. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu. 4. Striekačku držte v kolmej polohe. 5. Piest potlačte k okraju červenej čiary na tele striekačky, ktorý je označený červenou šípkou (pozri obrázok 1)*, aby ste odstránili nadbytočný objem. 6. Pred podaním zostávajúceho objemu použite novú sterilnú ihlu. * Ak ste piest vytlačili za červenú čiaru, dávka 0,25 ml nie je zaručená a mala by sa použiť nová striekačka. 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII Valneva Austria GmbH Campus Vienna Biocenter 3 A-1030 Vienna Rakúsko 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA) EU/1/08/501/001 EU/1/08/501/002 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE Dátum prvej registrácie: 31. marca 2009 Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. februára 2014 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU {MM/RRRR}> Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

## Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA IXIARO injekčná suspenzia Vakcína proti japonskej encefalitíde (inaktivovaná, adsorbovaná) Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete túto vakcínu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. • Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju vy a vaše dieťa znovu prečítali. • Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára. • Táto vakcína bola predpísaná iba vám a/alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ju nikomu inému. • Ak sa u vás a/alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4. V tejto písomnej informácii sa dozviete: Čo je liek IXIARO a na čo sa používa Čo potrebujete vedieť skôr, ako vy a/alebo vaše dieťa použijete liek IXIARO Ako používať liek IXIARO Možné vedľajšie účinky Ako uchovávať liek IXIARO Obsah balenia a ďalšie informácie 1. Čo je liek IXIARO a na čo sa používa IXIARO je vakcína proti vírusu japonskej encefalitídy. Vakcína spôsobí, aby si telo vytvorilo vlastnú ochranu (protilátky) proti tejto chorobe. Liek IXIARO sa používa na prevenciu infekcie vírusom japonskej encefalitídy (JEV). Tento vírus sa vyskytuje najmä v Ázii a na človeka ho prenáša komár, ktorý uštipol infikované zviera (napr. prasa). U mnohých infikovaných ľudí sa vyvinú mierne príznaky alebo vôbec žiadne príznaky. U ľudí, u ktorých sa vyvinie ťažké ochorenie, sa JE obvykle začína chorobou podobnou chrípke, s horúčkou, triaškou, únavou, bolesťou hlavy, nevoľnosťou a vracaním. V ranej fáze ochorenia sa vyskytuje aj zmätenosť a nepokoj. Liek IXIARO sa má podávať len dospelým, dospievajúcim, deťom a dojčatám vo veku od 2 mesiacov, ktorí cestujú do krajín s endemickým výskytom JE alebo ktorí sú ohrození prostredníctvom svojej práce. 2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako vy a/alebo vaše dieťa použijete liek IXIARO Nepoužívajte liek IXIARO • ak ste vy a/alebo vaše dieťa alergickí (precitlivení) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), • ak sa u vás a/alebo u vášho dieťaťa po podaní predchádzajúcej dávky lieku IXIARO vyvinula alergická reakcia. Znakmi alergickej reakcie môžu byť svrbivé vyrážky, dýchavičnosť a opuch tváre a jazyka, • ak ste vy a/alebo vaše dieťa chorí s vysokou horúčkou. V tomto prípade lekár očkovanie odloží. Upozornenia a opatrenia Liek IXIARO sa nesmie vstreknúť do cievy. Primárna imunizácia sa musí vykonať najmenej jeden týždeň pred možnou expozíciou vírusu JEV. Obráťte sa na svojho lekára: • ak ste vy a/alebo vaše dieťa po predchádzajúcom podaní akejkoľvek vakcíny mali zdravotné ťažkosti, • ak vy a/alebo vaše dieťa máte akékoľvek iné známe alergie, • ak máte poruchu krvácania (choroba, pri ktorej vy a/alebo vaše dieťa krvácate viac, než je normálne) alebo máte znížený počet krvných doštičiek, čo zvyšuje riziko krvácania alebo podliatin (trombocytopénia), • ak jevaše dieťa mladšie než 2 mesiace, keďže liek IXIARO nebol testovaný u dojčiat mladších než 2 mesiace, • ak váš imunitný systém a/alebo imunitný systém vášho dieťaťa nefunguje správne (imunitná nedostatočnosť) alebo ak vy a/alebo vaše dieťa užívate lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. liek kortizón alebo lieky na rakovinu). Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách a prínosoch podania lieku IXIARO. Upozorňujeme, že: • liek IXIARO nemôže spôsobiť chorobu, proti ktorej chráni, • liek IXIARO nezabráni infekciám spôsobeným inými vírusmi než vírusom japonskej encefalitídy, • ako aj v prípade ktorejkoľvek inej vakcíny, nemusí vakcinácia liekom IXIARO viesť k ochrane u všetkých pacientov, • by ste mali podniknúť vhodné opatrenia, aby ste obmedzili počet uštipnutí

vás a/alebo vášho dieťaťa komárom (primeraný odev, používanie repelentov, sieťky proti hmyzu), a to aj po použití lieku IXIARO. Iné lieky a IXIARO: Štúdie na ľuďoch vykonané s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť liekov (klinické skúšania) preukázali, že liek IXIARO možno podať zároveň s vakcínou proti hepatitíde A a vakcínou proti besnote. Ak vy a/alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali alebo mohli užívať ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, alebo ak ste v poslednej dobe dostali inú vakcínu, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o použití lieku IXIARO u tehotných alebo dojčiacich žien. Počas tehotenstva a dojčenia sa treba preventívne vyhnúť použitiu lieku IXIARO. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete túto vakcínu. Vedenie vozidla a obsluha strojov IXIARO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje 3. Ako používať IXIARO Odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti staršie než 3 roky je spolu 2 injekcie, každá s objemom 0,5 ml: • prvá injekcia v deň 0, • druhá injekcia 28 dní po prvej injekcii (28. deň). Dospelí vo veku 18 až 65 rokov môžu byť očkovaní aj takto: • prvá injekcia v deň 0, • druhá injekcia 7 dní po prvej injekcii (7. deň). Dojčatá a deti vo veku 2 mesiace až 3 roky Odporúčaná dávka pre dojčatá a deti vo veku 2 mesiace až 3 roky je spolu 2 injekcie, každá s objemom 0,25 ml: • prvá injekcia v deň 0, • druhá injekcia 28 dní po prvej injekcii (28. deň). Návod na prípravu dávky s objemom 0,25 ml je uvedený na konci tejto písomnej informácie pre používateľa. Dbajte, aby ste vy a/alebo vaše dieťa dokončili úplný vakcinačný program 2 injekcií. Druhá injekcia má byť podaná najneskôr 1 týždeň predtým, než sa predpokladá, že vy a/alebo vaše dieťa budete vystavení vírusu JE. V opačnom prípade nemusíte byť vy a/alebo vaše dieťa plne chránení pred chorobou. V prípade dospelých, dospievajúcich, detí a dojčiat vo veku 1 rok a starších sa posilňovacia dávka môže podať v priebehu druhého roka (t.j. 12 – 24 mesiacov) po prvej dávke odporúčanej primárnej imunizácie. U dospelých sa 10 rokov po prvej posilňovacej dávke môže podať druhá posilňovacia dávka. U starších osôb (≥ 65 rokov) sa prvá posilňovacia dávka môže podať skôr. O potrebe a načasovaní posilňovacích dávok rozhodne váš lekár. Podanie Lekár alebo sestra vám a/alebo vášmu dieťaťu vstrekne liek IXIARO do svalu v hornej časti ramena (deltového svalu). Nesmie sa vstreknúť do cievy. Ak vy a/alebo vaše dieťa trpíte poruchou krvácania, lekár môže rozhodnúť o podaní vakcíny pod kožu (subkutánne). Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika. Ak zabudnete použiť liek IXIARO Ak vy a/alebo vaše dieťa zmeškáte naplánovanú injekciu, informujte lekára a dohodnite si iný termín na druhú injekciu. Bez druhej injekcie nebudete vy a/alebo vaše dieťa pred ochorením úplne chránení. Údaje poukazujú na to, že druhá injekcia môže byť podaná až do 11 mesiacov po prvej. 4. Možné vedľajšie účinky Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina uvedených vedľajších účinkov bola pozorovaná pri klinických skúškach. Obvykle nastanú v prvých 3 dňoch po vakcinácii, obvykle sú mierne a po niekoľkých dňoch vymiznú. Veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 z 10 užívateľov): bolesť hlavy, bolesť svalov, bolesť na mieste vpichu, citlivosť na mieste vpichu, únava Časté (vyskytujú sa u 1 až 10 zo 100 užívateľov): nevoľnosť, choroba podobná chrípke, horúčka, iné reakcie na mieste vpichu injekcie (napr. začervenanie, stvrdnutie, opuch, svrbenie) Menej časté (vyskytujú sa u 1 až 10 z 1000 užívateľov): vracanie, kožná vyrážka, zmeny v lymfatických uzlinách, migréna (pulzujúca bolesť hlavy, ktorú často sprevádza nevoľnosť, vracanie a citlivosť na svetlo), závrat, vertigo (pocit točenia), hnačka, bolesť brucha, nadmerné potenie, svrbenie, triaška, celkový pocit nepohody, strnulosť svalov a kostí, bolesť kĺbov, slabosť, abnormálne výsledky laboratórnych pečeňových testov (zvýšené hladiny pečeňových enzýmov) Zriedkavé

(vyskytujú sa u 1 až 10 z 10 000 užívateľov): palpitácie , rýchly tep srdca, dýchacie ťažkosti, neobvyklá citlivosť kože (napríklad mravenčenie), vyrážka, začervenanie pokožky, bolesť v nohe alebo ramene, nedostatok krvných doštičiek, zápal nervov, opuch končatiny a opuch členka, porucha chuti, opuch očného viečka Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku od 2 mesiacov do 3 rokov U detí vo veku od 2 mesiacov do 3 rokov boli v porovnaní s deťmi vo veku od 3 rokov do 12 rokov, dospievajúcimi a dospelými častejšie pozorované nasledujúce vedľajšie účinky: Veľmi časté: horúčka (28,9 %), hnačka (11,8 %), choroba podobná chrípke (11,2 %), podráždenosť (11,0 %) Časté: strata chuti do jedla, dávenie, kožná vyrážka Menej časté: kašeľ Hlásenie vedľajších účinkov Ak sa u vás a/alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. 5. Ako uchovávať liek IXIARO • Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. • Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci. • Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). • Neuchovávajte v mrazničke. Ak vakcína bola zmrazená, nesmie sa použiť. • Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. • Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako likvidovať lieky, ktoré vy a/alebo vaše dieťa už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie 6. Obsah balenia a ďalšie informácie Čo liek IXIARO obsahuje 1 dávka (0,5 ml) lieku IXIARO obsahuje: vírus japonskej encefalitídy kmeňa SA14-14-2 (inaktivovaný)1,2 6 AU3 zodpovedajúcich účinnosti ≤ 460 ng ED50 1 produkovaný vo Vero bunkách 2 adsorbovaný na hydroxide hlinitom, hydratovanom (približne 0,25 miligramami Al3+) 3 jednotiek antigénu Hydroxid hlinitý je obsiahnutý v tejto vakcíne ako adjuvant. Ďalšie zložky sú: chlorid sodný, dihydrogénfosforečnan draselný, hydrogénfosforečnan sodný, voda na injekcie. Ako liek IXIARO vyzerá a obsah balenia Liek IXIARO je suspenzia na injekciu (0,5 ml v sklenej striekačke so samostatnou ihlou alebo bez nej, veľkosť balenia po 1). Liek IXIARO je biela a mierne mliečna sterilná suspenzia, ktorá sa pri pretrepaní stane homogénna. Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Valneva Austria GmbH Campus Vienna Biocenter 3 A-1030 Vienna Rakúsko E-mail: infoixiaro@valneva.com Výrobca: Valneva Scotland Ltd. Oakbank Park Road, Livingston EH53 0TG, Scotland, Veľká Británia Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii na tejto e-mailovej adrese: infoixiaro@valneva.com Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v . Ďalšie zdroje informácií Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu/. Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov: Naplnená striekačka je určená len na jedno použitie a nemala by sa používať pre viac než jednu osobu. Naplnená striekačka je pripravená na použitie. Ak ihla nebola dodaná, použite sterilnú ihlu. Nepoužívajte, ak je fólia blistra porušená alebo balenie poškodené. Počas skladovania možno pozorovať jemnú bielu usadeninu s priezračným bezfarebným supernatantom. Pred podaním striekačku dobre pretrepte, aby sa dosiahla nepriehľadná biela homogénna suspenzia vakcíny. Ak sú po pretrepaní prítomné častice hmoty, ak sa prejaví zmena farby alebo ak sa zdá, že striekačka bola fyzicky poškodená, liek nepodávajte. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami. Informácie o podaní lieku IXIARO v dávke 0,5 ml osobám

starším ako 3 roky Pri podávaní celej dávky 0,5 ml dodržte nižšie uvedené kroky: Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu. Informácie o príprave lieku IXIARO v dávke 0,25 ml na použitie u detí do 3 rokov Pri podávaní dávky 0,25 ml deťom vo veku 2 mesiace až 3 roky dodržte nižšie uvedené kroky: Zatraste striekačkou, aby ste dostali homogénnu suspenziu. Jemným otočením odstráňte vrchnák hrotu striekačky. Nepokúšajte sa hrot odlomiť alebo stiahnuť, pretože to môže poškodiť striekačku. Na naplnenú striekačku pripevnite ihlu. Striekačku držte v kolmej polohe. Piest potlačte k okraju červenej čiary na tele striekačky, ktorý je označený červenou šípkou (pozri obrázok 1)*, aby ste odstránili nadbytočný objem. Pred podaním zostávajúceho objemu použite novú sterilnú ihlu. *Ak ste piest vytlačili za červenú čiaru, dávka 0,25 ml nie je zaručená a mala by sa použiť nová striekačka.