

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IXIARO, injekční suspenze  
Vakcína proti japonské encefalitidě (inaktivovaná, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) vakcíny IXIARO obsahuje:  
virus japonské encefalidity kmen SA<sub>14</sub>-14-2 (inaktivovaný)<sup>1,2</sup> 6 mikrogramů<sup>3</sup>  
odpovídá síle ≤ 460 ng ED<sub>50</sub>

<sup>1</sup> Produkovaný v buňkách Vero.

<sup>2</sup> Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý (přibližně 0,25 milligramu Al<sup>3+</sup>).

<sup>3</sup> Celkový obsah bílkoviny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.  
Čirá tekutina s bílým precipitátem.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IXIARO je určen k aktivní imunizaci proti japonské encefalitidě u dospělých, dospívajících, dětí a kojenců ve věku od 2 měsíců.

Použití vakcíny IXIARO by mělo být zváženo také u jedinců s rizikem expozice během cestování nebo při zaměstnání.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí*

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,5ml dávek podaných podle tohoto schématu:

První dávka v Den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Doporučuje se, aby osoby, kterým byla podána první dávka vakcíny IXIARO, dokončily primární 2dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

Pokud není primární imunizace dvěma injekcemi dokončena, nemusí být zajištěna plná ochrana před onemocněním. Existují údaje o tom, že druhá injekce podaná do 11 měsíců po první dávce vede k vysoké míře sérokonverze (viz bod 5.1).

##### *Posilovací (booster) dávka (dospělí)*

Posilovací dávka (třetí dávka) by se měla podat během druhého roku (tzn. 12 - 24 měsíců) po doporučené primární imunizaci, před potenciální novou expozicí JEV. Osoby vystavené trvalému riziku nákazy japonskou encefalitidou (laboratorní personál nebo osoby pobývajících v endemických oblastech) by měly dostávat posilovací dávku za 12 měsíců po primární imunizaci (viz bod 5.1). Údaje o potřebě dalších posilovacích dávek nejsou k dispozici.

##### *Děti a dospívající ve věku od 3 do < 18 let*

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,5ml dávek podaných podle tohoto schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

*Děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let*

Základní vakcinační cyklus sestává ze dvou samostatných 0,25ml dávek podaných podle tohoto schématu:

První dávka v den 0.

Druhá dávka: 28 dní po první dávce.

Pokyny k přípravě 0,25ml dávky pro děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let viz bod 6.6.

Doporučuje se, aby osoby, kterým byla podána první dávka vakcíny IXIARO, dokončily primární 2dávkový očkovací cyklus vakcínou IXIARO.

*Děti ve věku do 2 měsíců*

Bezpečnost a účinnost vakcíny IXIARO u dětí mladších než 2 měsíce nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Posilovací (booster) dávka (*děti a dospívající*)

Údaje o načasování a odezvě na posilovací dávku u dětí a dospívajících (ve věku <18 let) nejsou k dispozici.

### Způsob podání

Vakcína má být podána intramuskulární injekcí do deltového svalu. U kojenců lze vakcínu podat anterolaterálně do stehna. Vakcína IXIARO nikdy nesmí být podána intravaskulárně.

Výjimečně může být vakcína IXIARO podána také subkutánně, a to pacientům s trombocytopenií nebo poruchami krvácivosti, protože po intramuskulárním podání se u nich může objevit krvácení. Subkutánní podání může vést k nedostatečné odezvě na očkování (viz bod 4.4). Je však třeba upozornit, že neexistují žádné údaje o klinické účinnosti, které by podporovaly subkutánní podání vakcíny.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na rezidua protaminsulfátu, formaldehydu, bovinního sérového albuminu, DNA hostitelských buněk, metabisulfitu sodného a bílkoviny hostitelských buněk.

Jedincům, kteří vykazují hypersenzitivní reakce po první dávce vakcíny, by neměla být podána druhá dávka. Podání vakcíny musí být odloženo u osob se závažným akutním horečnatým onemocněním.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny vždy k dispozici odpovídající léčebná opatření a dohled.

Za žádných okolností nesmí být vakcína IXIARO podávána intravaskulárně.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování vakcínou IXIARO ve všech případech zajistit ochranu proti onemocnění.

Vakcína IXIARO nechrání proti encefalitidě způsobené jinými mikroorganismy.

Stejně jako jiné intramuskulární injekce by ani tato vakcína neměla být podávána intramuskulárně osobám s trombocytopenií, hemofilií nebo jinými poruchami krvácivosti (viz bod 4.2).

U dospělých byla míra sérokonverze pozorovaná 10 dní po prvním očkování 29,4 % a jeden týden po druhém očkování 97,3 %. Základní očkování by proto mělo být ukončeno alespoň jeden týden před potenciální expozicí viru japonské encefalitidy (JEV).

Ochrana před japonskou encefalitidou není do obdržení druhé dávky zajištěna.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jedna klinická studie zkoumala souběžné podávání vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti hepatitidě A. Imunitní reakce na vakcínu proti viru japonské encefalitidy (JEV) neovlivňovala imunitní reakci na vakcínu proti hepatitidě A (HAV), a naopak. Bylo prokázáno, že souběžné podání vakcíny IXIARO a vakcíny proti hepatitidě A nevykazuje s ohledem na geometrické průměrné titry (GMT) anti-JEV neutralizačních protilátek a protilátek HAV a míru sérokonverze v porovnání s podáním těchto vakcín samostatně horší výsledky (viz bod 5.1).

U osob, které byly souběžně očkovány vakcínou IXIARO a vakcínou proti hepatitidě A, nebyl v porovnání s osobami, kterým byla podána samotná vakcína IXIARO nebo vakcína proti hepatitidě A, zjištěn statisticky významný vyšší výskyt systémových nebo lokálních nežádoucích účinků.

U pacientů, kteří podstupují imunosupresivní léčbu, nebo pacientů s imunodeficiencí nemusí být dosaženo adekvátní imunitní odpovědi.

#### Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u dětí a dospívajících.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

O použití vakcíny IXIARO u těhotných žen je k dispozici pouze omezené množství údajů.

Ve studiích na zvířatech byly zjištěny nálezy nejasného klinického významu (viz bod 5.3).

Z preventivních důvodů je třeba se vyvarovat použití vakcíny IXIARO během těhotenství.

#### *Kojení*

Není známo, zda se přípravek IXIARO vylučuje do lidského mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice přípravku IXIARO je u kojících žen zanedbatelná, v souvislosti s přípravkem se nepředpokládají žádné účinky na kojené novorozence/kojence. Vzhledem k chybějícím údajům a z preventivních důvodů se však použití vakcíny IXIARO během kojení nedoporučuje.

#### *Fertilita*

Studie u potkanů neodhalily vliv vakcíny na reprodukci samic, hmotnost plodů a přežití a vývoj mláďat.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Vakcína IXIARO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Bezpečnost vakcíny IXIARO byla hodnocena v kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno 4 248 zdravých dospělých (z neendemických zemí) a 1 371 dětí a dospívajících (z endemických zemí).

Výskyt systémových nežádoucích účinků byl pozorován přibližně u 40 % očkovaných, výskyt reakcí v místě injekce přibližně u 54 % očkovaných. Objevují se obvykle v průběhu prvních tří dnů po očkování, jsou obvykle mírné a do několika dní vymizí. Mezi první a druhou dávkou nebo po podání posilovací dávky nebyl zaznamenán vzestup počtu nežádoucích účinků.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest hlavy a myalgie, které se objevovaly u přibližně 20 %, respektive 13 % subjektů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následujících frekvencí výskytu:

Velmi časté:  $\geq 1/10$

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté:  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$

Vzácné:  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$

#### *Dospělí a starší pacienti*

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: lymfadenopatie

Vzácné: trombocytopenie

*Poruchy nervového systému*

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: migréna, závratě

Vzácné: parestezie, neuritida

*Poruchy ucha a labyrintu*

Méně časté: závrať

*Srdeční poruchy*

Vzácné: palpitace, tachykardie

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Vzácné: dušnost

*Gastrointestinální poruchy*

Časté: nauzea

Méně časté: zvracení, průjem, bolesti břicha

*Poruchy kůže a podkožní tkáně*

Méně časté: vyrážka, pruritus

Vzácné: kopřivka, erytém

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

Velmi časté: myalgie

Méně časté: muskuloskeletální ztuhlost

Vzácné: bolesti končetin, artralgie

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Velmi časté: bolest a citlivost v místě aplikace

Časté: únava, chřipkovité příznaky, pyrexie, reakce v místě aplikace, například zarudnutí, zatvrdnutí, otok, svědění

Méně časté: zimnice, malátnost, hematom v místě aplikace

Vzácné: periferní otok

*Vyšetření*

Méně časté: zvýšené hladiny jaterních enzymů

Děti a dospívající

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků, pozorovaných u dětí, kterým byla podána dávka 0,25 ml (ve věku od 2 měsíců do <3 let) a u dětí a dospívajících, kterým byla podána dávka 0,5 ml (ve věku od 3 do <18 let)

	Četnost nežádoucích účinků podle dávky (%)		
Třída orgánového systému	0,25 ml	0,5 ml	
Preferovaný termín	N=771	N=540	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Lymfadenopatie	0,1	0,0	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Snížená chuť k jídlu	8,2	2,0	

<b>Poruchy nervového systému</b>			
Bolest hlavy	3,0	5,8	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
Kašel	0,5	0,2	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Průjem	11,8	1,1	
Zvracení	7,4	1,9	
Nauzea	4,0	1,3	
Bolesti břicha	0,1	0,0	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
Vyrážka	6,4	0,9	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Myalgie	3,1	3,2	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Pyrexie	28,9	11,3	
Chřipkovité onemocnění	11,2	3,0	
Dráždivost	11,0	1,1	
Únava	3,5	2,2	
Zarudnutí v místě aplikace	9,7	4,1	
Bolest v místě aplikace	6,3	12,2	
Citlivost v místě aplikace	4,2	8,9	
Otok v místě aplikace	3,6	2,6	
Zatvrdnutí v místě aplikace	1,0	1,5	
Svědění v místě aplikace	0,6	1,1	
<b>Vyšetření</b>			
Zvýšené hladiny jaterních enzymů	0,5	0,2	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Pediatrická populace:

Nebyl hlášen žádný případ předávkování u pediatrické populace. Neúmyslné podání dávky 0,5 ml vakcíny IXIARO dětem ve věku od 1 do <3 let nepředstavuje žádné bezpečnostní riziko (viz bod 5.1.).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti encefalitidě. ATC kód: J07BA02

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku vakcín proti japonské encefalitidě (JE) není dosud přesně objasněn. Studie na zvířatech prokázaly, že vakcína stimuluje imunitní systém k produkci protilátek proti viru japonské encefalitidy, které jsou nejčastěji protektivní. Byly provedeny studie provokační expozice (challenge) virem u myší, které byly léčeny lidským antisérem po imunizaci přípravkem IXIARO. Z těchto studií vyplynulo, že

téměř všechny myši, které měly v plak-redukčním neutralizačním testu titr protilátek alespoň 1:10, byly po provokační expozici smrtelnou dávkou viru japonské encefalitidy před onemocněním chráněny.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Nebyly provedeny žádné prospektivní studie účinnosti. Imunogenicitu přípravku IXIARO byla zkoumána u přibližně 2 480 zdravých dospělých subjektů, a to v šesti randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a třech nekontrolovaných studiích fáze 3 a přibližně u 550 dětí zařazených do jedné randomizované kontrolované a jedné nekontrolované klinické studie fáze 3.

#### *Pivotal studie imunogenicity (dospělí)*

Imunogenicitu vakcíny byla hodnocena v randomizované zaslepené (hodnotitel) multicentrické klinické studii fáze 3, kontrolované léčivou látkou, do které bylo zařazeno 867 zdravých subjektů mužského i ženského pohlaví, kterým byla podána vakcína IXIARO nebo vakcína proti JEV schválená ve Spojených státech JE-VAX (ve schématu podání v den 0, 7 a 28 subkutánní injekcí). Dva primární cílové parametry byly míra sérokonverze (titr protilátek anti-JEV  $\geq 1:10$ ) a geometrické střední hodnoty titrů (GMT) 56. den, které byly posuzovány pomocí plak-redukčního neutralizačního testu (PRNT) u celé studované populace. V den 56 byl podíl subjektů, kteří dosáhli sérokonverze, v obou léčebných skupinách podobný (96,4 % v případě vakcíny IXIARO a 93,8 % u vakcíny JE-VAX). GMT se do dne 56 zvýšily na 243,6 u vakcíny IXIARO a na 102,0 u vakcíny JE-VAX. Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou IXIARO nebyly horší než odpovědi vyvolané vakcínou JE-VAX (tabulka 2).

Tabulka 2: Míra sérokonverze a geometrické střední hodnoty titrů vakcín IXIARO a JE-VAX u populací dle protokolu. Titry neutralizačních protilátek proti JEV byly měřeny proti JEV kmeni SA<sub>14-14-2</sub>.

Míra sérokonverze		
Časový bod	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Návštěva 0 (screening)	0	0
Návštěva 3 (den 28)	54 (197)	86,8 (321)
Návštěva 4 (den 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrická střední hodnota titru (stanovený plak-redukčním neutralizačním testem)		
Časový bod	IXIARO N = 365 GMT (n)	JE-VAX N = 370 GMT (n)
Návštěva 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Návštěva 3 (den 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Návštěva 4 (den 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Jako sekundární cílový parametr byl v této studii, kontrolované léčivou látkou, posuzován vliv věku na imunitní odpověď na vakcíny IXIARO a JE-VAX, a to srovnáním subjektů ve věku nad 50 let (N = 262, střední věk 59,8) se subjekty ve věku do 50 let (N = 605, střední věk 33,9).

Míra sérokonverze 28. den a 56. den po očkování se u vakcín IXIARO a JE-VAX u subjektů ve věku < 50 let signifikantně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku  $\geq 50$  let. Geometrické střední hodnoty titrů byly 28. den signifikantně vyšší u subjektů ve věku < 50 let ve srovnání se subjekty ve věku  $\geq 50$  let ve skupině JE-VAX (80,9 oproti 45,9,  $p = 0,0236$ ), ale 56. den již v této léčebné skupině nebyl žádný signifikantní rozdíl. Ve skupině, které byla podávána vakcína IXIARO, nebyl pozorován žádný signifikantní vliv věku na geometrickou střední hodnotu titru. Míra sérokonverze 28. den a 56. den se

u subjektů ve věku < 50 let signifikantně nelišila od míry sérokonverze u subjektů ve věku ≥ 50 let ani v jedné léčebné skupině.

#### *Přetrvávání protilátek (dospělí)*

Přetrvávání protilátek bylo hodnoceno v nekontrolované následné klinické studii fáze 3, kam byli zařazeni ti, kteří dokončili dvě plovotní studie a kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny IXIARO. Dlouhodobá imunogenicita vyvolaná vakcínou IXIARO byla hodnocena u podskupiny sestávající ze 181 subjektů po dobu až 24 měsíců (skupina intent-to-treat, ITT) a u 152 subjektů maximálně do 36 měsíců po první vakcinaci přípravkem IXIARO.

Počty subjektů s  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$  a GMT ve 2., 6. 12., 24. a 36. měsíci jsou pro populaci ITT shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3: Počty subjektů s  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$  a geometrické střední hodnoty (GMT) titrů ve 2., 6. 12., 24. a 36. měsíci po očkování vakcínou IXIARO (populace ITT)

Časový bod	Podíl subjektů s $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$		GMT	
	% (n/N)	95% interval spolehlivosti	GMT (N)	95% interval spolehlivosti
2.měsíc	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
6. měsíc	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
12.měsíc	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
24.měsíc	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
36.měsíc	84,9 (129/152)	[78,3, 89,7]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

Podle předpokladů tedy dochází k poklesu GMT, který odpovídá údajům o jiných inaktivovaných vakcínách proti JE.

V další otevřené následné studii fáze 3 bylo hodnoceno přetrvávání protilátek po dobu 24 měsíců po primární vakcinaci. Do této kontrolní studie bylo zařazeno celkově 116 subjektů, kterým byly podány primární dávky přípravku IXIARO dle doporučeného schématu. Procento subjektů s  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$  bylo 82,8% (95% interval spolehlivosti: 74,9, 88,6, N=116) v 6. měsíci a 58,3% ve 12. měsíci (95% interval spolehlivosti: 49,1, 66,9, N=115). Ve 24. měsíci byly u 48,3% (95% interval spolehlivosti: 39,4, 57,3, N=116) subjektů, které dokončily doporučenou primární imunizaci, nadále přítomny titry  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$ . Hodnota GMT u těchto subjektů byla ve 24. měsíci 16,2 (95% interval spolehlivosti: 13,8, 19,0).

#### *Posilovací imunizace (dospělí)*

V nekontrolované otevřené studii fáze 3 byla podána jedna 6 µg posilovací dávka přípravku IXIARO 15.měsíců po primární imunizaci. Všechny ze 198 léčených subjektů byly zařazeny do populace ITT a bezpečnostní populace.

Procenta subjektů s  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$  a GMT v průběhu sledovaného období jsou shrnuty níže v tabulce 4:

Tabulka 4: Procenta subjektů s  $\text{PRNT}_{50} \geq 1:10$  a GMT před podáním posilovací dávky a v 1, 6 a 12 měsících po podání jedné 6 µg posilovací dávky, která byla subjektům podána 15 měsíců po doporučené primární imunizaci přípravkem IXIARO (populace ITT)



	Procenta subjektů s PRNT <sub>50</sub> ≥1:10		GMT	
		95% CI		95% CI
Před podáním posilovací dávky, den 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
28. den (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6. měsíc (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12. měsíc (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

#### *Nekompletní primární imunizace (dospělí)*

Imunogenicitu posilovacích dávek byla též hodnocena ve studii hodnotící přetrvávání imunity po různých primárních imunizačních režimech (2x6 µg: N=116, 1x12 µg: N=116 nebo 1x6 µg: N=117). Jedna 6 µg posilovací dávka byla podána v 11. nebo 23. měsíci po první dávce subjektům, u nichž byla zjištěna séronegativita (s titry PRNT<sub>50</sub> < 1:10) 6 a/nebo 12 měsíců po primární imunizaci. Výsledky ukazují, že druhá injekce primární imunizační série může být podána až do 11. měsíce po první dávce. Imunitní odpovědi na další dávky v jiných časových bodech po dokončené nebo nedokončené primární imunizaci jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: SCR a GMT ve čtvrtém týdnu po jedné 6 µg posilovací dávce podané subjektům s PRNT<sub>50</sub> < 1:10 (PRNT<sub>50</sub> < 1:10 znamená, že subjekt není dále již chráněn sérovými protilátkami) 11 měsíců nebo 23 měsíců po doporučené primární imunizaci (2x6 µg) nebo nekompletní (1x6 µg) primární imunizaci přípravkem IXIARO (populace ITT)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% interval spolehlivosti]
Posilovací dávka po doporučené primární imunizaci (2x6 µg)				
Posilovací dávka v 11.měsíci	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7, 1198,2]
Posilovací dávka v 23.měsíci	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7, 4384]
Druhá dávka po nekompletní primární imunizaci (1x6 µg)				
Druhá dávka v 11.měsíci	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3, 692,3]
Druhá dávka ve 23. měsíci	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2, 3702,9]

#### *Souběžné použití (dospělí)*

Jedna klinická studie zkoumala souběžné použití vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti viru hepatitidy A (HAV) (HAVRIX 1440). Imunitní reakce na virus JE neovlivňovala imunitní reakci na virus HAV, a naopak. Bylo prokázáno, že souběžné podání vakcíny IXIARO a inaktivované vakcíny proti hepatitidě A nevykazuje s ohledem na geometrické střední hodnoty titrů (GMT) anti-JEV neutralizačních protilátek a protilátek HAV a na míru sérokonverze horší výsledky v porovnání s podáním těchto vakcín samostatně (tabulka 6).

Tabulka 6: Míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru anti-JEV neutralizačních protilátek 56. den a míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru pro protilátky HAV 28. den u populace dle protokolu

Míry sérokonverze (SCR) a geometrická střední hodnota titru anti-JEV neutralizačních protilátek 56.den			
	% se 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]
Míry sérokonverze a geometrická střední hodnota titru protilátek HAV 28.den			
	% se 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]

### Pediatrická populace

Ve studii fáze 2 se zdravými indickými batolaty ve věku od  $\geq 1$  roku do  $< 3$  let bylo očkováno 24 dětí dávkou 0,25 ml vakcíny IXIARO (schválená dávka pro tuto věkovou skupinu) a 24 dětí obdrželo dávku pro dospělé 0,5 ml. Údaje jsou omezené, v této věkové skupině však nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostním profilu dávky 0,25 ml a 0,5 ml.

*Imunogenicita a bezpečnost vakcíny IXIARO u dětí a dospívajících ze zemí, kde je JEV endemický*  
 Bezpečnost a imunogenicita vakcíny IXIARO byly hodnoceny v randomizované kontrolované otevřené klinické studii na Filipínách, kde je JEV endemický. Bezpečnostní profil vakcíny IXIARO byl srovnáván s kontrolními vakcínami Havrix (vakcína proti hepatitidě A, pediatrické složení 720 EL.U./0,5 ml) a Prevenar (7valentní pneumokoková konjugovaná vakcína [konjugovaná s difterickým proteinem CRM197]).

Hodnocení imunogenicity bylo provedeno na podmnožině studované populace a zahrnovalo stanovení míry sérokonverze (SCR), definované jako titr neutralizačních protilátek anti-JEV  $\geq 1:10$ , podíl osob, u kterých došlo k nejméně čtyřnásobnému nárůstu titrů protilátek a geometrickou střední hodnotu titru (GMT) 56. den a 7. měsíc při stratifikaci podle dávky a věkové skupiny. Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou IXIARO jsou uvedeny v Tabulce 7.

Tabulka 7: Míry sérokonverze a podíly osob, u kterých došlo k nejméně čtyřnásobnému nárůstu titrů neutralizačních protilátek anti-JEV a geometrické střední hodnoty titrů (GMT) při výchozím stavu, v 56. dni a v 7. měsíci, stratifikace podle věkové skupiny, populace Intent-To-Treat

Dávka vakcíny	0,25 ml			0,5 ml	
Věková skupina	2 měsíce – <6 měsíců	6 měsíců – <12 měsíců	1 rok – < 3 roky	3 roky - < 12 let	12 let - < 18 let
Míry sérokonverze v % (n/N)					
Před očkováním	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
56. den	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
7. měsíc	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Podíl osob, u kterých došlo k $\geq 4$ násobnému nárůstu titrů protilátek anti-JEV v % (n/N)					
56. den	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
7. měsíc	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Geometrické střední hodnoty titrů (N)					
Před očkováním	8,42 (10 )	5 <sup>0</sup> (20)	5.52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
56. den	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)

7. měsíc	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)
----------	-------------	------------	-------------	-------------	-------------

◊Negativním titrům před očkováním byla přisouzena hodnota 5.

Bezpečnost a snášenlivost byly vyhodnoceny u celé studované populace. Rodiče nebo subjekty po každém očkování po dobu 7 dní zaznamenávali nežádoucí účinky do deníkové karty. Rodiče nebo subjekty byli dotazováni na jakékoli neuvedené nežádoucí účinky v den druhého očkování a při osobních návštěvách s lékařským vyšetřením za 28 dní (56. den) a 6 měsíců (7. měsíc) po druhé dávce. Bezpečnostní profil vakcíny IXIARO byl srovnatelný s bezpečnostním profilem vakcín Havrix nebo Prevenar.

#### *Imunogenicit a bezpečnost u dětí a dospívajících z neendemických zemí*

Bezpečnost a imunogenicit vakcíny IXIARO byly hodnoceny v interim analýze průběžné, nekontrolované otevřené klinické studie, prováděné ve Spojených státech, Evropě a Austrálii u zdravých mužů a žen plánujících cestu do zemí, kde je JEV endemický. Děti a dospívající ve věku od  $\geq 3$  do  $< 18$  let obdrželi dvě dávky vakcíny po 0,5 ml a děti ve věku od  $\geq 2$  měsíců do  $< 3$  let obdržely dvě dávky vakcíny po 0,25 ml v Den 0 a Den 28 ve formě intramuskulární injekce. Interim analýza byla provedena na údajích o imunogenicitě od 54 subjektů. Hodnoty SCR a GMT jsou uvedeny v Tabulce 8.

Tabulka 8: Míry sérokonverze a geometrické střední hodnoty titrů neutralizačních protilátek anti-JEV podle dávky vakcíny a věkové skupiny. Populace Intent-To-Treat.

	Dávka vakcíny IXIARO	Časový bod	SCR n / N	GMT	95% CI
Věková skupina od $\geq 2$ měsíců do $< 3$ let	0,25 ml	56. den	100 % 5/5	216,2	106,0; 441,0
		7. měsíc	100 % 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Věková skupina od $\geq 3$ do $< 18$ let	0,5 ml	56. den	100 % 46/46	332,1	251,2; 439,0
		7. měsíc	100 % 16/16	84,0	56,3; 125,4

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vakcín se hodnocení farmakokinetických vlastností nevyžaduje.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o toxicitě jsou omezené.

Ve studii reprodukční toxicity a pre/postnatální toxicity nebyly v souvislosti s vakcínou zaznamenány žádné účinky na reprodukci, váhu plodu, přežití a vývoj potomků. Ve skupině, které byly podány 2 dávky, však byla pozorována neúplná osifikace částí kostry, avšak tento účinek nebyl pozorován u skupiny, které byly podány 3 dávky. V současnosti je složité vyjádřit se k tomu, zda tento fenomén vznikl v souvislosti s očkováním, či nikoliv.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok chloridu sodného ve fosfátovém pufru obsahuje:

chlorid sodný,  
dihydrogenfosforečnan draselný,  
dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného,  
voda na injekci.

Pomocné látky viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pryžovou zátkou (chlorobutylová pryž). Balení obsahuje 1 injekční stříkačku se samostatnou jehlou nebo bez jehly.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému podání a nesmí být používána pro více než 1 osobu. Předplněnou injekční stříkačku je možné ihned použít. Neobsahuje-li balení jehlu, použijte sterilní jehlu.

Nepoužívejte přípravek, je-li fólie blistru porušena, nebo je balení jinak poškozeno.

Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem.

Stříkačku je třeba před podáním dobře protřepat, až se vytvoří bílá neprůhledná homogenní suspenze. Jsou-li v přípravku po protřepání přítomny částice nebo jeví-li změnu barvy anebo se zdá, že je poškozena injekční stříkačka, přípravek nepodávejte.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Informace o podání dávky 0,5 ml vakcíny IXIARO osobám ve věku od 3 let

Při podávání plné dávky 0,5 ml dodržujte následující postup:

1. Protřeptejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.
2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasadíte jehlu.

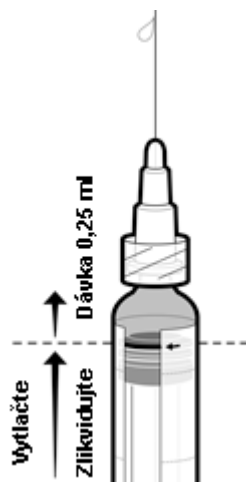
### Informace o přípravě dávky 0,25 ml vakcíny IXIARO pro použití u dětí ve věku do 3 let

Při podávání dávky 0,25 ml dětem ve věku od 2 měsíců do < 3 let dodržujte následující postup:

1. Protřepejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.
2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasadíte jehlu.
4. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze.
5. Zlikvidujte přebytečný objem vakcíny vytlačením pístu směrem nahoru až po okraj červené čáry na válci stříkačky, který je označen červenou šipkou (viz Obrázek 1)\*.
6. Před injekčním podáním zbývajícího objemu nasadíte na injekční stříkačku novou sterilní jehlu.

\*Jestliže vytlačíte píst za červenou čáru, není jisté, že bude podána dávka 0,25 ml a musíte použít novou stříkačku.

**Obrázek 1:**  
**Příprava k**  
**podání dávky**  
**0,25 ml**



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

## **9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

31. března 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY  
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ  
ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Valneva Scotland Ltd.  
Oakbank Park Road,  
Livingston EH53 0TG  
Velká Británie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Valneva Scotland Ltd.  
Oakbank Park Road,  
Livingston EH53 0TG  
Velká Británie

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis

*Úřední propouštění šarží*

Úřední propouštění šarží: Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES v aktualizovaném znění bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

PSUR

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být v současné době předkládány v ročních intervalech.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v Plánu řízení rizik (RMP) tak, jak byly uvedeny v modulu 1.8.2 registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější papírový obal / papírová skládáčka

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IXIARO injekční suspenze  
Vakcína proti japonské encefalitidě (inaktivovaná, adsorbovaná)  
Balení pro dospělé, dospívající a děti

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) IXIARO obsahuje:  
6 mikrogramů (celkový obsah bílkoviny odpovídající síle  $\leq 460$  ng ED<sub>50</sub>) inaktivovaného viru japonské encefalitidy kmene SA<sub>14</sub>-14-2 (produkovaný v buňkách Vero) adsorbovaný na hydratovaný hydroxid hlinitý (přibližně 0,25 mg Al<sup>3+</sup>).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Roztok chloridu sodného ve fosfátovém pufru, který se skládá z chloridu sodného, dihydrogenfosforečnanu draselného, dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného a vody na injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze.  
Jednotlivá dávka 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce.  
Jednotlivá dávka 0,5 ml v předplněné injekční stříkačce + 1 injekční jehla

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární (i.m.) podání.  
Protřepejte, aby se vytvořila stejnorodá suspenze.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepodávejte intravaskulárně.

### 8. POUŽITELNOST

EXP:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

<b>MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH</b>
---

<b>Blistrová fólie</b>
------------------------

Čistě bílá fólie bez tištěných informací.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

Štítek předplněné injekční stříkačky

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IXIARO injekční suspenze  
Vakcína proti japonské encefalitidě  
Intramuskulární (i.m.) podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka, 0,5ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE**

### **IXIARO injekční suspenze**

Vakcína proti japonské encefalitidě (inaktivovaná, adsorbovaná)

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tuto vakcínu používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete Vy nebo Vaše dítě potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám a/nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás a/nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek IXIARO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy a/nebo Vaše dítě přípravek IXIARO používat
3. Jak se přípravek IXIARO používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IXIARO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek IXIARO a k čemu se používá**

IXIARO je vakcína proti viru japonské encefalitidy.

Tato vakcína způsobuje, že tělo začne vyrábět vlastní ochranu (protilátky) proti tomuto onemocnění.

IXIARO se používá k ochraně před infekcí virem japonské encefalitidy (JEV). Tento virus se vyskytuje zejména v Asii a na lidi je přenášen komáry, kteří předtím sáli krev na nakažených zvířatech (jako např. prasatech). U mnoha nakažených lidí se rozvinou pouze mírné příznaky, nebo nemají příznaky žádné. U lidí, u nichž se rozvine závažné onemocnění, obvykle JE začíná jako onemocnění podobné chřipce, s horečkou, zimnicí, únavou, bolestmi hlavy, nevolností a zvracením. V časném stadiu onemocnění se může objevit i zmatenost a podrážděnost.

Vakcína IXIARO by měla být podávána pouze dospělým, dospívajícím, dětem a kojencům ve věku od 2 měsíců cestujícím do zemí, kde je JE endemická nebo s rizikem expozice při zaměstnání.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy a/nebo Vaše dítě přípravek IXIARO používat**

**Přípravek IXIARO nesmí být podán:**

- jestliže jste Vy a/nebo Vaše dítě alergický/á (přecitlivělý/á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku vakcíny IXIARO; léčivá látka a další složky jsou uvedeny na konci této příbalové informace (viz bod 6 Obsah balení a další informace),
- jestliže se u Vás a/nebo Vašeho dítěte vyskytla alergická reakce po podání předchozí dávky vakcíny IXIARO; příznakem alergické reakce může být svědivá vyrážka, dušnost a otok tváře a jazyka,
- máte-li Vy a/nebo Vaše dítě vysokou horečku. V takovém případě Váš lékař očkování odloží.

#### **Upozornění a opatření**

Vakcína IXIARO nesmí být podána do krevní cévy.

Základní očkování by mělo být dokončeno nejméně jeden týden před možnou expozicí viru JEV.



Informujte svého lékaře:

- pokud jste dříve po podání jakékoli vakcíny Vy a/nebo Vaše dítě měl/a jakékoli zdravotní potíže,
- pokud máte Vy a/nebo Vaše dítě jakékoli jiné známé alergie,
- pokud máte Vy a/nebo Vaše dítě poruchu krvácivosti (nemoc, která způsobuje, že člověk krvácí více, než je obvyklé) nebo pokud máte málo krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo podlitin (trombocytopenie),
- je-li Vaše dítě mladší 2 než měsíce, protože vakcína IXIARO nebyla zkoušena u kojenců mladších než 2 měsíce,
- pokud imunitní systém Váš nebo Vašeho dítěte nefunguje správně (imunodeficience), nebo pokud Vy a/nebo Vaše dítě užíváte léčivé přípravky, které ovlivňují Váš imunitní systém (jako je léčivý přípravek kortizon nebo léčivé přípravky užívané při nádorovém onemocnění).

Váš lékař s Vámi probere možná rizika a přínosy očkování vakcínou IXIARO.

#### Upozorňujeme, že

- vakcína IXIARO nemůže způsobit onemocnění, proti kterému chrání,
- vakcína IXIARO nechrání před infekcemi, které jsou způsobeny jinými viry než je virus japonské encefalitidy,
- i po očkování vakcínou IXIARO byste se Vy a/nebo Vaše dítě měli vhodně chránit, abyste snížili pravděpodobnost bodnutí komárem (vhodný oděv, používání repelentů, sítě proti komárům).

#### **Další léčivé přípravky a přípravek IXIARO**

Studie u lidí, která hodnotí účinnost a bezpečnost léčivých přípravků (klinická studie), prokázala, že vakcína IXIARO může být podávána souběžně s vakcínou proti hepatitidě A.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy a/nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a také o jakémkoli jiném očkování, kterému jste se v nedávné době podrobili.

#### **Těhotenství a kojení**

O použití vakcíny IXIARO u těhotných nebo kojících žen existuje pouze omezené množství údajů.

Z preventivních důvodů je třeba se použití vakcíny IXIARO během těhotenství nebo kojení vyvarovat.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tato vakcína podána.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Vakcína IXIARO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **3. Jak se přípravek IXIARO používá**

Doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti ve věku od 3 let jsou celkem 2 injekce po 0,5 ml:

- první injekci v den 0,
- druhou injekci 28 dní po první injekci (den 28).

Kojenci a děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let

Doporučená dávka pro kojence a děti ve věku od 2 měsíců do < 3 let jsou celkem 2 injekce po 0,25 ml:

- první injekci v den 0,
- druhou injekci 28 dní po první injekci (den 28).

Pokyny k přípravě 0,25ml dávky vakcíny naleznete na konci této příbalové informace.

Dbejte na to, abyste Vy a/nebo Vaše dítě dokončil(a) celý očkovací cyklus skládající se ze 2 injekcí. Druhou injekci je třeba podat nejméně jeden týden před možnou expozicí Vás a/nebo Vašeho dítěte viru japonské encefalitidy. Pokud se tak nestane, nelze zajistit úplnou ochranu Vás a/nebo Vašeho dítěte proti nemoci.

U dospělých lze posilovací dávku je možné podat v průběhu druhého roku (tzn. 12 – 24 měsíců) po první dávce doporučeného primárního očkování. Váš lékař rozhodne o nezbytnosti podání posilovací dávky.

#### Podání

Vakcínu IXIARO Vám nebo Vašemu dítěti podá injekcí do svalu horní končetiny (deltový sval) Váš lékař nebo zdravotní sestra. Nesmí být podána do krevní cévy. V případě, že Vy a/nebo Vaše dítě trpíte poruchou krvácivosti, může se Váš lékař rozhodnout podat Vám vakcínu pod kůži (subkutánně).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### Jestliže jste zapomněl/a použít přípravek IXIARO

Zmeškáte-li Vy a/nebo Vaše dítě naplánovanou injekci, promluvte si se svým lékařem a dohodněte si jiný termín pro podání druhé injekce.

Bez druhé injekce nebudete Vy a/nebo Vaše dítě před tímto onemocněním zcela chráněni. Existují údaje, že druhou injekci lze podat až do 11 měsíců po první injekci.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků uvedených níže byla pozorována v průběhu klinických studií. Objevují se obvykle v průběhu prvních 3 dní po očkování, jsou obvykle mírné a do několika dnů vymizí.

##### *Velmi časté:*

bolest hlavy, bolesti svalů, bolest a citlivost v místě vpichu injekce.

##### *Časté:*

únava, nevolnost, chřipkovité příznaky, horečka, reakce v místě vpichu injekce (například zčervenání, zatvrdnutí, otok, svědění).

##### *Méně časté:*

zvracení, kožní vyrážka, změny lymfatických uzlin, migréna (pulzující bolest hlavy, často doprovázená nevolností a zvracením a přecitlivělostí na světlo), závrať, vertigo (pocit točení hlavy), průjem, bolesti břicha, svědění, zimnice, celkový pocit nemoci, muskuloskeletální ztuhlost, reakce v místě vpichu injekce (krvácení, podlitiny), abnormální výsledky laboratorního vyšetření jater

##### *Vzácné:*

palpitace, zrychlená srdeční akce, dechové potíže, abnormální pocity na kůži, kopřivka, zarudnutí kůže, bolesti dolní nebo horní končetiny, bolesti kloubů, nedostatek krevních destiček, zánět nervu, otok nohy, dolní končetiny nebo kotníku.

#### Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 2 měsíců do <3 let

U dětí ve věku od 2 měsíců do <3 let byly oproti dětem ve věku od 3 do < 12 let, dospívajícím a dospělým častěji pozorovány následující nežádoucí účinky:

*Velmi časté:* horečka (28,9 %), průjem (11,8 %), chřipkovité onemocnění (11,2 %), dráždivost (11,0 %)

*Časté:* ztráta chuti k jídlu, kožní vyrážka

*Méně časté:* kašel

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

<i>Velmi časté</i>	vyskytuje se u více než 1 uživatele z 10
<i>Časté</i>	vyskytuje se u 1 až 10 uživatelů ze 100
<i>Méně časté</i>	vyskytuje se u 1 až 10 uživatelů z 1 000
<i>Vzácné</i>	vyskytuje se u 1 až 10 uživatelů z 10 000

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek IXIARO uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
  - Nepoužívejte vakcínu IXIARO po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za „EXP:“.
- Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
  - Chraňte před mrazem. Pokud vakcína zmrzla, neměla by být použita.
  - Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
  - Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek IXIARO obsahuje**

1 dávka (0,5 ml) vakcíny IXIARO obsahuje:  
virus japonské encefalitidy kmen SA<sub>14-14-2</sub> (inaktivovaný)<sup>1,2</sup> 6 mikrogramů<sup>3</sup>  
odpovídající síle ≤ 460 ng ED<sub>50</sub>

<sup>1</sup> Produkováno v buňkách Vero.

<sup>2</sup> Adsorbováno na hydratovaný hydroxid hlinitý, (přibližně 0,25 miligramů Al<sup>3+</sup>).

<sup>3</sup> Celkový obsah bílkoviny.

Pomocnou látkou této vakcíny je hydroxid hlinitý.

Dalšími pomocnými látkami jsou: chlorid sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda na injekci.

#### **Jak přípravek IXIARO vypadá a co obsahuje toto balení**

Vakcína IXIARO je injekční suspenze (0,5 ml ve skleněné injekční stříkačce s nebo bez samostatné jehly, balení obsahuje 1 injekční stříkačku).

Vakcína IXIARO je bílá a slabě mléčná sterilní suspenze, která se při protřepání stává stejnorodou.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Valneva Scotland Ltd.  
Oakbank Park Road,  
Livingston EH53 0TG, Skotsko,  
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tél/Tel: +44 845 745 1500  
Verenigd Koninkrijk/Royaume-Uni/Vereinigtes  
Königreich

**България**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Тел.: +44 845 745 1500  
Великобритания (обединено кралство)

**Česká republika**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Velká Británie

**Danmark**

Crucell Sweden AB  
Tlf: + 46 8 735 10 00  
Sverige

**Deutschland**

Novartis Vaccines Vertriebs GmbH  
Tel: + 49 (8024) 646 5777

**Eesti**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Ühendkuningriik

**Ελλάδα**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Τηλ: +44 845 745 1500  
Ηνωμένο βασίλειο

**España**

Novartis Vaccines and Diagnostics, S.L.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS  
Tél: +33 1 55 49 0030

**Hrvatska**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Velika Britanija

**Ireland**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
United Kingdom

**Ísland**

Crucell Sweden AB  
Tlf: + 46 8 735 10 00  
Svíþjóð

**Italia**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243111

**Κύπρος**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Τηλ: +44 845 745 1500  
Ηνωμένο βασίλειο

**Latvija**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Jungtinė Karalystė

**Lietuva**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Lielbritānija

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tél/Tel: +44 845 745 1500  
Royaume-Uni/Vereinigtes Königreich

**Magyarország**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tél/Tel: +44 845 745 1500  
Nagy-Britannia

**Malta**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel.: +44 845 745 1500  
Ir-Renju Unit

**Nederland**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Verenigd Koninkrijk

**Norge**

Crucell Sweden AB  
Tlf: + 46 8 735 10 00  
Sverige

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 866 570

**Polska**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Wielka Brytania

**Portugal**

Novartis Farma –Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +35 121 000 8600

**România**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Marea Britanie

**Slovenija**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Velika Britanija

**Slovenská republika**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500  
Veľká Británia

**Suomi/Finland**

Crucell Sweden AB  
Tlf: + 46 8 735 10 00  
Ruotsi

**Sverige**

Crucell Sweden AB  
Tel: + 46 8 735 10 00

**United Kingdom**

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd  
Tel: +44 845 745 1500

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena .**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému podání a nesmí být používána pro více než 1 osobu. Předplněnou injekční stříkačku je možné ihned použít. Neobsahuje-li balení jehlu, použijte sterilní jehlu.

Nepoužívejte přípravek, je-li fólie blistru porušena, nebo je balení jinak poškozeno.

Při uchovávání může být patrná jemná bílá usazenina s bezbarvým supernatantem.

Stříkačku je třeba před podáním dobře protřepat, až se vytvoří bílá neprůhledná homogenní suspenze. Jsou-li v přípravku po protřepání přítomny částice nebo jeví-li změnu barvy anebo se zdá, že je poškozena injekční stříkačka, přípravek nepodávejte.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**Informace o podání dávky 0,5 ml vakcíny IXIARO osobám ve věku od 3 let**

Při podávání plné dávky 0,5 ml dodržujte následující postup:

1. Protřepejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.
2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasadte jehlu.

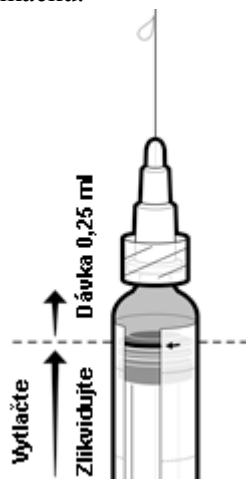
**Informace o přípravě dávky 0,25 ml vakcíny IXIARO pro použití u dětí ve věku do 3 let**

Při podávání dávky 0,25 ml dětem ve věku od 2 měsíců do < 3 let dodržujte následující postup:

1. Protřepejte stříkačku, aby vznikla homogenní suspenze.

2. Opatrně kroutivým pohybem sejměte kryt hrotu stříkačky. Nepokoušejte se kryt odlomit ani stáhnout, protože by se mohla poškodit stříkačka.
3. Na předplněnou injekční stříkačku nasad'te jehlu.
4. Držte injekční stříkačku ve svislé poloze.
5. Zlikvidujte přebytečný objem vakcíny vytlačením pístu směrem nahoru až po okraj červené čáry na válci stříkačky, který je označen červenou šipkou (viz Obrázek 1)\*.
6. Před injekčním podáním zbývajícího objemu nasad'te na injekční stříkačku novou sterilní jehlu.

\*Jestliže vytlačíte píst za červenou čáru, není jisté, že bude podána dávka 0,25 ml a musíte použít novou stříkačku.



**Obrázek 2:**  
**Příprava k**  
**podání dávky**  
**0,25 ml**