

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN het GENEESMIDDEL

IXIARO suspensie voor injectie  
Japanse-encefalitisvaccin (geïnactiveerd, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) IXIARO bevat:  
Japanse-encefalitisvirus stam SA<sub>14</sub>-14-2 (geïnactiveerd)<sup>1,2</sup> 6 microgram<sup>3</sup>  
overeenkomend met een sterkte van ≤ 460 ng ED<sub>50</sub>

<sup>1</sup> geproduceerd in Vero-cellen

<sup>2</sup> geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide, gehydrateerd (ongeveer 0,25 milligram Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> totaal eiwitgehalte

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol per dosis, en natrium, minder dan 1 mmol per dosis.  
Fosfaatgebufferde fysiologische zoutoplossing 0,0067 M (in PO<sub>4</sub>) heeft de volgende zoutsamenstelling:

NaCl – 9 mg/ml

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.

Heldere vloeistof met een witte neerslag.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

IXIARO is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis bij volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's in de leeftijd van 2 maanden en ouder.

IXIARO moet worden overwogen voor toepassing bij personen met een risico van blootstelling door reizen of tijdens uitoefening van hun beroep.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml aan de hand van het volgende schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

Primaire immunisatie moet ten minste één week vóór potentiële blootstelling aan het Japanse-encefalitisvirus (JEV) zijn voltooid (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt dat gevaccineerden die de eerste dosis IXIARO toegediend hebben gekregen, de primaire vaccinatieluur van 2 doses IXIARO afmaken.

Als de primaire immunisatie met 2 injecties niet wordt voltooid, wordt mogelijk geen volledige bescherming tegen de ziekte verkregen. Er zijn gegevens die erop wijzen dat een tweede injectie, gegeven tot maximaal 11 maanden na de eerste dosis, leidt tot hoge seroconversiepercentages (zie rubriek 5.1).

### **Boosterdosis (volwassenen)**

Een boosterdosis (derde dosis) dient binnen het tweede jaar (d.w.z. 12 – 24 maanden) na de aanbevolen primaire immunisatie, voorafgaand aan potentiële herblootstelling aan JEV, te worden gegeven. Personen die voortdurend een verhoogde kans op Japanse encefalitis hebben (laboratoriummedewerkers of mensen die in endemische gebieden verblijven) dienen 12 maanden na primaire immunisatie een boosterdosis te krijgen (zie rubriek 5.1). Gegevens over de noodzaak van verdere booster doses zijn niet beschikbaar.

#### *Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot < 18 jaar*

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,5 ml aan de hand van het volgende schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

#### *Kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar*

De primaire vaccinatierreeks bestaat uit twee afzonderlijke doses van elk 0,25 ml aan de hand van het volgende schema:

Eerste dosis op dag 0.

Tweede dosis: 28 dagen na de eerste dosis.

Voor instructies over de bereiding van een dosis van 0,25 ml voor kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar, zie rubriek 6.6.

Aanbevolen wordt dat gevaccineerden die de eerste dosis IXIARO toegediend hebben gekregen, de primaire vaccinatiekuur van 2 doses IXIARO afmaken.

#### *Kinderen jonger dan 2 maanden*

De veiligheid en werkzaamheid van IXIARO bij kinderen jonger dan 2 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### **Boosterdosis (kinderen en adolescenten)**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het tijdstip van en de reactie op een boosterdosis bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar oud).

### **Wijze van toediening**

Het vaccin moet via intramusculaire injectie worden toegediend in de *musculus deltoideus*. Bij baby's kan het anterolaterale deel van de dij als injectieplaats worden gebruikt. IXIARO mag nooit intravasculair worden geïnjecteerd.

In uitzonderlijke gevallen kan IXIARO ook subcutaan worden toegediend aan patiënten met trombocytopenie of stollingsstoornissen, aangezien na intramusculaire injectie een bloeding kan optreden. Subcutane toediening zou kunnen leiden tot een suboptimale respons op het vaccin (zie rubriek 4.4). Hierbij moet echter worden opgemerkt dat er geen gegevens zijn over de klinische werkzaamheid die toediening via de subcutane route ondersteunen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor de residuen protaminesulfaat, formaldehyde, bovien serumalbumine, gastcel-DNA, natriummetabisulfit, gastcelproteïne.

De tweede dosis mag niet worden toegediend aan personen bij wie zich na toediening van de eerste dosis van het vaccin overgevoeligheidsreacties voordoen.

De toediening moet worden uitgesteld bij personen met ernstige acute, met koorts gepaard gaande ziekten.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals geldt voor alle injecteerbare vaccins, moet er altijd adequate medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor behandeling van zeldzame gevallen van anafylactische reacties na toediening van het vaccin.

IXIARO mag onder geen beding intravasculair worden toegediend.

Zoals geldt voor elk vaccin, leidt vaccinatie met IXIARO mogelijk niet in alle gevallen tot bescherming.

IXIARO beschermt niet tegen door andere micro-organismen veroorzaakte vormen van encefalitis.

Net als andere intramusculaire injecties mag het vaccin niet intramusculair worden toegediend aan personen met trombocytopenie, hemofilie of andere stollingsstoornissen (zie rubriek 4.2).

Tien dagen na de eerste i.m. vaccinatie is bij volwassenen een seroconversiepercentage van 29,4% waargenomen en één week na de tweede i.m. vaccinatie een percentage van 97,3%. Daarom moet de primaire immunisatie ten minste één week voorafgaand aan mogelijke blootstelling aan het Japanse-encefalitisvirus (JEV) zijn afgerond.

Bescherming tegen Japanse encefalitis is niet verzekerd totdat de tweede dosis is ontvangen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van IXIARO en geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin is in één klinisch onderzoek beoordeeld. Er was geen sprake van interferentie met de immuunrespons op de vaccins tegen respectievelijk het Japanse-encefalitisvirus (JEV) en het hepatitis-A-virus. Gelijktijdige toediening van IXIARO en het hepatitis-A-vaccin bleek niet-inferieur te zijn aan enkelvoudige vaccinaties ten aanzien van de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) van anti-JEV-neutraliserend antilichaam en HAV-antilichaam en wat betreft de seroconversiepercentages (zie rubriek 5.1).

Bij personen die gelijktijdig met IXIARO en hepatitis-A-vaccin werden gevaccineerd, werden geen statistisch significant hogere percentages voor systemische bijwerkingen of bijwerkingen op de injectieplaats gevonden dan bij degenen die alleen IXIARO of hepatitis-A-vaccin kregen toegediend.

Bij patiënten die immunosuppressieve therapie kregen toegediend, of bij patiënten met immunodeficiëntie wordt mogelijk geen adequate immuunrespons bereikt.

#### **Pediatrische patiënten**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij kinderen en adolescenten.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### *Zwangerschap*

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van IXIARO bij zwangere vrouwen. In onderzoeken met dieren was sprake van bevindingen met onduidelijke klinische relevantie (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg dient het gebruik van IXIARO tijdens zwangerschap te worden vermeden.

### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of IXIARO wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er worden geen effecten op de pasgeboren baby/zuigeling verwacht omdat de systemische blootstelling aan IXIARO van de vrouwen die borstvoeding geven verwaarloosbaar klein is. Door het ontbreken van gegevens en uit voorzorg dient het gebruik van IXIARO te worden vermeden tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### *Vruchtbaarheid*

Een onderzoek met ratten duidde niet op vaccingerelateerde effecten op de vrouwelijke reproductie, het gewicht van de foetus, de overleving en ontwikkeling van de nakomelingen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IXIARO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van IXIARO werd beoordeeld in gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken met 4248 gezonde volwassenen (van niet-endemische landen), en 1371 kinderen en adolescenten (van endemische landen).

Ongeveer 40% van de behandelde personen had systemische bijwerkingen en ongeveer 54% had reacties op de injectieplaats. Deze doen zich meestal voor binnen de eerste drie dagen na vaccinatie, zijn doorgaans licht en verdwijnen binnen enkele dagen. Tussen de eerste en tweede dosis of na een booster dosis werd geen toename van het aantal bijwerkingen opgemerkt bij volwassenen.

De meest gemelde bijwerkingen bij volwassenen waren onder meer hoofdpijn (20% van de personen), myalgie (13%), injectieplaatspijn (33%) en gevoeligheid (33%).

De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar waren onder meer pyrexie, diarree, influenza-achtige ziekte, prikkelbaarheid en injectieplaatspijn (zie tabel 1).

De bijwerkingen worden ingedeeld aan de hand van de volgende frequenties:

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$

### *Volwassen en oudere patiënten*

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Soms: lymfadenopathie

Zelden: trombocytopenie

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: hoofdpijn

Soms: migraine, duizeligheid



Hoesten	0,5	0,2
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Diarree	11,8	1,1
Braken	7,4	1,9
Misselijkheid	4,0	1,3
Buikpijn	0,1	0,0
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Uitslag	6,4	0,9
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		
Myalgie	3,1	3,2
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Pyrexie	28,9	11,3
Griepachtige ziekte	11,2	3,0
Prikkelbaarheid	11,0	1,1
Vermoeidheid	3,5	2,2
Roodheid op de injectieplaats	9,7	4,1
Pijn op de injectieplaats	6,3	12,2
Gevoeligheid van de injectieplaats	4,2	8,9
Zwelling van de injectieplaats	3,6	2,6
Verharding van de injectieplaats	1,0	1,5
Jeuk op de injectieplaats	0,6	1,1
<b>Onderzoeken</b>		
Verhoogde leverenzymwaarden	0,5	0,2

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Pediatrie patiënten:

Bij pediatrie patiënten zijn geen gevallen van overdosering gemeld. Onbedoelde toediening van een dosis van 0,5 ml IXIARO bij kinderen in de leeftijd van 1 tot < 3 jaar houdt geen problemen voor de veiligheid in (rubriek 5.1).

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: encefalitisvaccins. ATC-code: J07BA02

#### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van vaccins tegen Japanse encefalitis (JE) is niet helemaal duidelijk. Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat het vaccin het immuunsysteem aanzet tot de aanmaak van antilichamen tegen het Japanse-encefalitisvirus die zeer vaak bescherming bieden. Bij met humane IXIARO-antisera behandelde muizen werden provocatieonderzoeken uitgevoerd. Uit deze onderzoeken bleek dat vrijwel alle muizen met een plaquereductienuutralisatietest-titer van ten minste 1:10 beschermd waren tegen dodelijke provocatie met het Japanse-encefalitisvirus.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn geen prospectieve werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd. De immunogeniciteit van IXIARO werd onderzocht bij ongeveer 2480 gezonde volwassen proefpersonen opgenomen in zes gerandomiseerde, gecontroleerde en drie niet-gecontroleerde fase 3-onderzoeken en bij ongeveer 550 kinderen die in één gerandomiseerd, gecontroleerd en één niet-gecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek werden opgenomen.

### *Hoofdonderzoek naar immunogeniciteit (volwassenen)*

De immunogeniciteit van het vaccin werd beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, voor de waarnemer geblindeerd klinisch fase 3-onderzoek met werkzame controle met 867 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die IXIARO of het in de VS goedgekeurde JEV-vaccin JE-VAX kregen toegediend (op dag 0, 7 en 28 door middel van subcutane injectie). Het coprimaire eindpunt werd gevormd door het seroconversiepercentage (anti-JEV-antilichaamtiter  $\geq 1:10$ ) en de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) op dag 56 zoals vastgesteld door een plaquereductie-neutralisatietest (PRNT) voor de hele onderzoekspopulatie.

Op dag 56 was het percentage proefpersonen met seroconversie voor beide behandelgroepen gelijk (96,4% vs. 93,8% voor respectievelijk IXIARO en JE-VAX). De GMT was op dag 56 toegenomen tot respectievelijk 243,6 voor IXIARO en tot 102,0 voor JE-VAX. De met IXIARO geïnduceerde immuunreacties waren niet-inferieur aan die geïnduceerd met JE-VAX (tabel 2).

Tabel 2: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titers van IXIARO en JE-VAX in de per-protocolpopulatie. Titers van anti-JEV-neutraliserende antilichamen werden gemeten tegen de JEV-stam SA<sub>14</sub>-14-2.

Seroconversiepercentage		
Tijdpunt	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Bezoek 0 (screening)	0	0
Bezoek 3 (dag 28)	54 (197)	86,8 (321)
Bezoek 4 (dag 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Geometrisch gemiddelde titer (d.m.v. plaquereductie-neutralisatietest)		
Tijdpunt	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Bezoek 0 (screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Bezoek 3 (dag 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Bezoek 4 (dag 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

In dit onderzoek met werkzame controle werd het effect van de leeftijd op de immunrespons op IXIARO en JE-VAX als een secundair eindpunt beoordeeld door proefpersonen ouder dan 50 jaar (N=262, gemiddelde leeftijd 59,8) te vergelijken met degenen jonger dan 50 jaar (N=605, gemiddelde leeftijd 33,9).

Op dag 28 of dag 56 na vaccinatie was er bij personen <50 jaar geen significant verschil tussen het seroconversiepercentage met IXIARO en met JE-VAX ten opzichte van degenen  $\geq 50$  jaar. In de groep met JE-VAX waren de geometrisch gemiddelde titers op dag 28 bij proefpersonen <50 jaar significant hoger dan bij degenen  $\geq 50$  jaar (80,9 vs. 45,9;  $p=0,0236$ ), maar op dag 56 werd voor deze behandelgroep geen significant verschil waargenomen. In de groep die IXIARO kreeg toegediend, werden geen significante effecten op de geometrisch gemiddelde titer waargenomen. Op dag 28 of dag 56 werd voor elk van de behandelgroepen geen significant verschil tussen de seroconversiepercentages bij proefpersonen <50 jaar en bij proefpersonen  $\geq 50$  jaar waargenomen.



### *Persistentie van antilichamen (volwassenen)*

De persistentie van antilichamen werd geëvalueerd in een niet-gecontroleerd klinisch fase 3- vervolgonderzoek, waarin proefpersonen werden opgenomen die twee centrale onderzoeken hadden voltooid en die ten minste één dosis IXIARO toegediend hadden gekregen. De immunogeniciteit op lange termijn van IXIARO werd beoordeeld in een subset van 181 proefpersonen tot 24 maanden [intent-to-treat-populatie (ITT-populatie)] en bij 152 proefpersonen tot 36 maanden na de eerste vaccinatie met IXIARO.

Percentages proefpersonen met  $PRNT_{50} \geq 1:10$  en GMT's bij maand 2, 6, 12, 24 en 36 zijn voor de ITT-populatie samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Percentages proefpersonen met  $PRNT_{50} \geq 1:10$  en geometrisch gemiddelde titers (GMT's) bij maand 2, 6, 12, 24 en 36 na vaccinatie met IXIARO (ITT-populatie)

Percentages proefpersonen met $PRNT_{50} \geq 1:10$			GMT	
Tijdpunt	% (n/N)	95% betrouwbaarheidsinterval	GMT (N)	95% betrouwbaarheidsinterval
Maand 2	98,9 (179/181)	[96,1; 99,7]	310,8 (181)	[268,8; 359,4]
Maand 6	95,0 (172/181)	[90,8; 97,4]	83,5 (181)	[70,9; 98,4]
Maand 12	83,4 (151/181)	[77,3; 88,1]	41,2 (181)	[34,4; 49,3]
Maand 24	81,8 (148/181)	[75,5; 86,7]	44,3 (181)	[36,7; 53,4]
Maand 36	84,9 (129/152)	[78,3; 89,7]	43,8 (152)	[36,5; 52,6]

De waargenomen afname van de GMT's is zoals verwacht en komt goed overeen met gegevens afkomstig van andere geïnactiveerde JE-vaccins.

In een ander open-label, fase 3-vervolgonderzoek is de persistentie van antilichamen tot maximaal 24 maanden na primaire vaccinatie beoordeeld. In totaal werden 116 proefpersonen die het aanbevolen primaire vaccinatieschema van IXIARO hadden gevolgd, opgenomen in dit vervolgonderzoek. Percentages proefpersonen met  $PRNT_{50} \geq 1:10$  waren 82,8% (95% BI: 74,9; 88,6; N=116) in maand 6 en 58,3% in maand 12 (95% BI: 49,1; 66,9, N=115). In maand 24 had 48,3% (95% BI: 39,4; 57,3, N=116) van de proefpersonen die de aanbevolen primaire immunisatie hadden voltooid nog steeds  $PRNT_{50}$ -titers  $\geq 1:10$ . In maand 24 bedroeg de GMT bij deze proefpersonen 16,2 (95% BI: 13,8; 19,0).

### *Booster-immunisatie (volwassenen)*

In een niet-gecontroleerd, open-label fase 3-onderzoek werd een enkele booster-dosis van 6 microgram (0,5 ml) IXIARO gegeven in maand 15 na primaire immunisatie. Alle 198 behandelde proefpersonen werden opgenomen in de ITT- en veiligheidspopulaties.

Percentages proefpersonen met  $PRNT_{50} \geq 1:10$  en GMT in de loop van de tijd zijn weergegeven in tabel 4:

Tabel 4: Percentages proefpersonen met  $PRNT_{50} \geq 1:10$  en GMT, vooraf en in maand 1, 6 en 12 na een enkele booster-dosis van 6 microgram (0,5 ml) die aan proefpersonen werd toegediend in maand 15 na aanbevolen primaire immunisatie met IXIARO (ITT-populatie)

	Percentages proefpersonen met $PRNT_{50} \geq 1:10$		GMT	
		95% BI		95% BI
Pre-booster, Dag 0 (n=198)	69,2%	[62,4%; 75,2%]	22,5	[19,0; 26,7]
Dag 28 (n=198)	100,0%	[98,1%; 100,0%]	900,1	[742,4; 1091,3]
Maand 6 (n=197)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	487,4	[390,7; 608,1]
Maand 12 (n=194)	98,5%	[95,6%; 99,5%]	361,4	[294,5; 443,5]

### *Onvolledige primaire immunisatie (volwassenen)*

De immunogeniciteit van booster doses is ook beoordeeld in het onderzoek naar persistentie van immuniteit na verschillende primaire immunisatieschema's (2 x 6 microgram: N=116, 1 x 12 microgram: N=116 of 1 x 6 microgram: N=117). Een enkele booster dosis van 6 microgram (0,5 ml) werd 11 of 23 maanden na de eerste dosis toegediend aan proefpersonen bij wie was vastgesteld dat ze in maand 6 en/of maand 12 na de primaire immunisatie seronegatief waren (PRNT<sub>50</sub>-titers < 1:10). De resultaten geven aan dat de tweede injectie van de primaire immunisatiereeks tot 11 maanden na de eerste dosis kan worden gegeven. De immuunresponsen op verdere doses op verschillende tijdstippen na volledige of onvolledige primaire immunisatie worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: SCR en GMT, vier weken na een enkele booster dosis van 6 microgram, toegediend aan proefpersonen met een PRNT<sub>50</sub> < 1:10 (PRNT<sub>50</sub> < 1:10 betekent dat een proefpersoon niet meer beschermd is) in maand 11 of maand 23 na aanbevolen primaire immunisatie (2 x 6 microgram) of onvolledige primaire immunisatie (1 x 6 microgram) met IXIARO (ITT-populatie)

	(n / N)	SCR	GMT	[95% BI]
Booster na aanbevolen primaire immunisatie (2 x 6 microgram)				
Booster in maand 11	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Booster in maand 23	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7; 4384,0]
Tweede dosis na onvolledige primaire immunisatie (1 x 6 microgram)				
Tweede dosis in maand 11	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Tweede dosis in maand 23	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

#### Gelijktijdig gebruik (volwassenen)

Gelijktijdig gebruik van IXIARO met geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin (HAV-vaccin) (HAVRIX 1440) is in één klinisch onderzoek beoordeeld. Er was geen sprake van interferentie met de immuunrespons op respectievelijk het JE-virus en HAV. Gelijktijdige toediening van IXIARO en geïnactiveerd hepatitis-A-vaccin bleek niet-inferieur te zijn aan enkelvoudige vaccinaties ten aanzien van de geometrisch gemiddelde titers (GMT's) van anti-JEV-neutraliserend antilichaam en HAV-antilichaam en wat betreft de seroconversiepercentages (tabel 6).

Tabel 6: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer van anti-JEV-neutraliserend antilichaam op dag 56 en seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor HAV-antilichaam op dag 28 in de per-protocol populatie

Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer voor anti-JEV-neutraliserend antilichaam op dag 56			
	% met SCR	GMT	95%-betrouwbaarheidsinterval
Groep C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Groep A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Percentages seroconversie en geometrisch gemiddelde titer voor HAV-antilichaam op dag 28			
	% met SCR	GMT	95%-betrouwbaarheidsinterval
Groep C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Groep B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

## Pediatrische patiënten

In een fase 2-onderzoek met gezonde Indiase peuters in de leeftijd van  $\geq 1$  jaar tot  $< 3$  jaar werden 24 kinderen gevaccineerd met 0,25 ml IXIARO (de toegelaten dosis voor deze leeftijdsgroep) en 24 kinderen kregen de dosis van 0,5 ml van volwassenen. Gegevens zijn beperkt, maar bij deze leeftijdsgroep waren er geen verschillen in het veiligheidsprofiel tussen de dosis van 0,25 ml en de dosis van 0,5 ml.

### *Immunogeniciteit en veiligheid van IXIARO bij kinderen en adolescenten van een JEV-endemisch land*

De veiligheid en immunogeniciteit van IXIARO werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek dat in de Filippijnen werd uitgevoerd, waar JEV endemisch is. Het veiligheidsprofiel van IXIARO werd vergeleken met de controle vaccins Havrix (hepatitis A-vaccin, preparaat voor kinderen 720 ELISA-eenheden/0,5 ml) en Prevenar (7-valent pneumokokkenconjugaatvaccin [difterie CRM<sub>197</sub>-proteïne]).

De immunogeniciteit werd geëvalueerd in een subgroep van de onderzoekspopulatie en bestond uit de bepaling van het seroconversiepercentage (SCR), gedefinieerd als JEV-neutraliserende antilichaamtiter  $\geq 1:10$ , het aantal proefpersonen dat minstens een viervoudige toename bereikte voor antilichaamtiters en de geometrisch gemiddelde titer (GMT) op dag 56 en in maand 7, volgens dosis en volgens leeftijdsgroep. De immuunresponsen die IXIARO opwekte, worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Seroconversiepercentages, percentages proefpersonen met minstens een 4-voudige toename van JEV-neutraliserende antilichaamtiters en geometrisch gemiddelde titers bij aanvang, op dag 56 en in maand 7, gestratificeerd volgens leeftijdsgroep, intention to treat-populatie

Vaccindosis	0,25 ml			0,5 ml	
Leeftijdsgroep	2 maanden – < 6 maanden	6 maanden – < 12 maanden	1 jaar – < 3 jaar	3 jaar - < 12 jaar	12 jaar - < 18 jaar
<b>Seroconversiepercentages % (n/N)</b>					
Vóór vaccinatie	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Dag 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Maand 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
<b>Aantal proefpersonen die een <math>\geq 4</math>-voudige toename van JEV-antilichaamtiters bereikte % (n/N)</b>					
Dag 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Maand 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
<b>Geometrisch gemiddelde titer (N)</b>					
Vóór vaccinatie	8,42 (10)	5 <sup>0</sup> (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Dag 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Maand 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊Negatieve titers vóór vaccinatie werden beschouwd als 5.

In de volledige onderzoekspopulatie werden veiligheid en verdraagbaarheid geëvalueerd. De eerste zeven dagen na elke vaccinatie noteerden de ouders of proefpersonen de bijwerkingen op een dagboekkaart. De ouders of proefpersonen werd gevraagd naar eventuele ongewenste bijwerkingen op de dag van de tweede vaccinatie en tijdens de bezoeken die ze aflegden en die bestonden uit een lichamelijk onderzoek 28 dagen (dag 56) en 6 maanden (maand 7) na de tweede dosis. Het veiligheidsprofiel van IXIARO was vergelijkbaar met dat van Havrix of Prevenar.

#### *Immunogeniciteit en veiligheid bij kinderen en adolescenten van niet-endemische landen*

De veiligheid en immunogeniciteit van IXIARO werden geëvalueerd in een tussentijdse analyse van een lopend, niet-gecontroleerd, open-label klinisch onderzoek dat in de Verenigde Staten, Europa en Australië werd uitgevoerd bij gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die van plan waren om naar JEV-endemische gebieden te reizen. Kinderen en adolescenten in de leeftijd van  $\geq 3$  tot  $< 18$  jaar kregen twee vaccindoses van 0,5 ml en kinderen in de leeftijd van  $\geq 2$  maanden tot  $< 3$  jaar kregen twee vaccindoses van 0,25 ml op dag 0 en dag 28 met een intramusculaire injectie. Er vond een tussentijdse analyse plaats van de immunogeniciteitsgegevens van 54 proefpersonen. De SCR's en GMT's worden weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Seroconversiepercentages en geometrisch gemiddelde titer van JEV-neutraliserend antilichaam volgens vaccindosis en leeftijdsgroep. Intention to treat-populatie

	Dosis IXIARO	Tijdpunt	SCR n / N	GMT	95% betrouwbaarheidsinterval
Leeftijdsgroep $\geq 2$ maanden tot $< 3$ jaar	0,25 ml	Dag 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Maand 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3 214 485,7
Leeftijdsgroep $\geq 3$ jaar tot $< 18$ jaar	0,5 ml	Dag 56	100% 46/46	332,1	251,2; 439,0
		Maand 7	100% 16/16	84,0	56,3; 125,4

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beoordeling van farmacokinetische eigenschappen is voor vaccins niet vereist.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens inzake toxiciteit zijn beperkt.

In een onderzoek naar reproductie en pre/postnatale toxiciteit werden geen aan het vaccin gerelateerde effecten gesignaleerd op de voortplanting, het foetale gewicht, de overleving en ontwikkeling van de jongen. In de groep die 2 doses kreeg toegediend, werd echter onvolledige ossificatie van delen van het skelet waargenomen, maar niet in de groep met 3 doses. Het is op dit moment moeilijk te verklaren of dit verschijnsel aan de behandeling gerelateerd is.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Fosfaatgebufferde fysiologische zoutoplossing bestaande uit:

Natriumchloride  
Kaliumdiwaterstoffosfaat  
Dinatriumwaterstoffosfaat  
Water voor injecties

Zie rubriek 2 voor het adjuvans.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie in een voorgevulde injectiespuit (type 1-glas) met een zuigerstop (chloorbutylelastomeer).  
Verpakking van 1 injectiespuit met of zonder afzonderlijke naald.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De voorgevulde injectiespuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik bestemd en mag bij maximaal één persoon worden gebruikt. De voorgevulde injectiespuit is gebruiksklaar. Als er geen naald is meegeleverd, moet een steriele naald worden gebruikt.

Niet gebruiken als de folie van de blisterverpakking niet intact is of als de verpakking beschadigd is.

Bij bewaren kan een fijn witte neerslag met een helder kleurloos supernatant zichtbaar zijn.

Vóór gebruik dient de injectiespuit goed te worden geschud zodat een witte, troebele, homogene suspensie ontstaat. Niet toedienen als er na het schudden nog deeltjes te zien zijn of verkleuring wordt waargenomen, of als de injectiespuit fysiek beschadigd lijkt te zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Informatie over de toediening van een dosis van 0,5 ml IXIARO aan personen in de leeftijd van 3 jaar en ouder

Voor toediening van de volledige dosis van 0,5 ml moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de punt van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de punt af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.

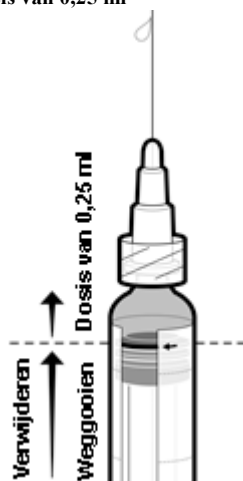
### Informatie over de bereiding van een dosis van 0,25 ml IXIARO voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar

Voor toediening van een dosis van 0,25 ml bij kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot < 3 jaar moeten de onderstaande stappen worden gevolgd:

1. Schud met de injectiespuit om een homogene suspensie te verkrijgen.
2. Verwijder de dop van de punt van de injectiespuit door er voorzichtig aan te draaien. Probeer niet de punt af te breken of er af te trekken; hierdoor kan de injectiespuit beschadigd raken.
3. Bevestig een naald op de voorgevulde injectiespuit.
4. Houd de injectiespuit rechtop.
5. Duw de plunjerstop tot aan de rand van de rode lijn op de cilinder van de injectiespuit, aangeduid met een rood pijltje (zie afbeelding 1)\*, om het overtollige volume te verwijderen.
6. Bevestig een nieuwe steriele naald voordat u de rest van het volume injecteert.

\* Als u de plunjerstop voorbij de rode lijn hebt geduwd, is het niet zeker dat er nog een dosis van 0,25 ml is en moet een nieuwe injectiespuit worden gebruikt.

Afbeelding 1: Klaar maken voor toediening van een dosis van 0,25 ml



## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2009  
Datum van laatste verlenging:

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).