

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IXIARO sospensione iniettabile
Vaccino dell'encefalite giapponese (inattivato adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) di IXIARO contiene:
ceppo SA₁₄₋₁₄₋₂ del virus dell'encefalite giapponese (inattivato)^{1,2} 6 UA³
corrispondenti a una potenza di ≤ 460 ng ED50

¹ coltivato su cellule Vero

² adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (circa 0,25 milligrammi Al³⁺)

³ unità antigene

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per singola dose di 0,5 ml, cioè essenzialmente “senza potassio” e contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per singola dose di 0,5 ml, cioè essenzialmente “senza sodio”. Questo prodotto può contenere tracce di sodio metabisolfito residuo al di sotto del limite di rivelabilità.

Il tampone fosfato isotonic 0,0067 M (in PO₄) ha la seguente composizione salina:

NaCl – 9 mg/ml

KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml

Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Liquido limpido con un precipitato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IXIARO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'encefalite giapponese in adulti, adolescenti, bambini e neonati a partire da 2 mesi di età.

L'utilizzo di IXIARO è consigliato in soggetti a rischio di esposizione in previsione di un viaggio o a causa del loro lavoro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulti (da 18 a ≤ 65 anni)

La vaccinazione primaria consiste in due dosi separate da 0,5 ml ciascuna, somministrate in conformità al seguente calendario vaccinale convenzionale:

Prima dose il Giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

Schedula rapida:

I soggetti con un'età compresa tra 18 e ≤ 65 anni possono essere vaccinati utilizzando una schedula rapida secondo il seguente schema:

Prima dose il Giorno 0.

Seconda dose: 7 giorni dopo la prima dose.

Con entrambe le schedule, l'immunizzazione primaria deve essere completata almeno una settimana prima della potenziale esposizione al virus dell'encefalite giapponese (JEV) (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda che i vaccinati che hanno ricevuto la prima dose di IXIARO completino il ciclo vaccinale primario con 2 dosi di IXIARO.

Se l'immunizzazione primaria di due iniezioni non è completata, può non essere raggiunta la protezione completa contro la malattia. In base ad alcuni dati, una seconda iniezione somministrata fino a 11 mesi dopo la prima dose provoca elevati tassi di sieroconversione (vedere paragrafo 5.1).

Dose di richiamo

Una dose di richiamo (terza dose) deve essere somministrata entro il secondo anno (cioè a 12 - 24 mesi) dall'immunizzazione primaria, prima della potenziale nuova esposizione a JEV.

Le persone a rischio continuo di contrarre l'encefalite giapponese (personale di laboratorio o persone residenti in aree endemiche) devono ricevere una dose di richiamo al mese 12 dall'immunizzazione primaria (vedere paragrafo 5.1).

I dati di sieroprotezione a lungo termine a seguito di una prima dose di richiamo somministrata 12 - 24 mesi dopo l'immunizzazione primaria suggeriscono che un secondo richiamo deve essere somministrato 10 anni dopo la prima dose di richiamo, prima della potenziale esposizione a JEV.

Anziani (> 65 anni)

La vaccinazione primaria consiste in due dosi separate da 0,5 ml ciascuna, somministrate in conformità al seguente calendario vaccinale convenzionale:

Prima dose il Giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

L'immunizzazione primaria deve essere completata almeno una settimana prima della potenziale esposizione al virus dell'encefalite giapponese (JEV) (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda che i vaccinati che hanno ricevuto la prima dose di IXIARO completino il ciclo vaccinale primario con 2 dosi di IXIARO.

Se l'immunizzazione primaria di due iniezioni non è completata, può non essere raggiunta la protezione completa contro la malattia. Ci sono dati sulla base dei quali risulta che una seconda iniezione somministrata fino a 11 mesi dopo la prima dose provochi elevati tassi di sieroconversione (vedere paragrafo 5.1).

Dose di richiamo

Come per molti altri vaccini, la risposta immunitaria a IXIARO negli anziani è più lenta che nei giovani adulti. La durata della protezione in questa popolazione è incerta, pertanto è necessario considerare una dose di richiamo (terza dose) prima di qualunque altra esposizione a JEV. Non si è a conoscenza di una sieroprotezione a lungo termine successiva ad una dose di richiamo.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 3 a < 18 anni di età

La serie vaccinale primaria consiste in due dosi separate di 0,5 ml, in base alla posologia seguente:

Prima dose il Giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

Bambini da 2 mesi a < 3 anni di età

La serie vaccinale primaria consiste di due dosi separate di 0,25 ml, in base alla posologia seguente:

Prima dose il Giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

Per le istruzioni sulla preparazione di una dose di 0,25 ml per i bambini fra 2 mesi e < 3 anni di età, vedere il paragrafo 6.6.

Si raccomanda che i vaccinati che hanno ricevuto la prima dose di IXIARO completino il ciclo vaccinale primario con 2 dosi di IXIARO.

Dose di richiamo (bambini e adolescenti)

Una dose di richiamo (terza dose) deve essere somministrata entro il secondo anno (cioè a 12 - 24 mesi) dopo l'immunizzazione primaria, prima di una potenziale re- esposizione a JEV.

Bambini e adolescenti a rischio continuo di contrarre l'encefalite giapponese (residenti in aree endemiche) devono ricevere una dose di richiamo al mese 12 dopo l'immunizzazione primaria (vedere paragrafo 5.1).

Bambini e adolescenti da 3 a < 18 anni di età devono ricevere una singola dose di richiamo da 0,5 ml.

I bambini da 14 mesi a < 3 anni di età devono ricevere una singola dose di richiamo da 0,25 ml.

Vedere il paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla preparazione di una dose da 0,25 ml per i bambini di età compresa tra 2 mesi e < 3 anni.

Non sono stati generati dati di sieroprotezione a lungo termine oltre i due anni successivi a un primo richiamo somministrato 1 anno dopo l'immunizzazione primaria nei bambini.

Bambini di età inferiore a 2 mesi

La sicurezza e l'efficacia di IXIARO nei bambini di età inferiore a 2 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare (i.m.) nel muscolo deltoide. Nei neonati, è possibile utilizzare la parte antero-laterale della coscia come sito per l'iniezione. IXIARO non deve essere mai iniettato per via intravascolare.

In caso di somministrazione concomitante di IXIARO con altri vaccini iniettabili, la somministrazione deve avvenire mediante siringhe separate in siti opposti.

In casi eccezionali, IXIARO può essere somministrato per via sottocutanea in pazienti con trombocitopenia o disturbi della coagulazione, onde evitare il rischio di emorragie dopo l'iniezione intramuscolare. La somministrazione sottocutanea può determinare una risposta subottimale al vaccino (vedere paragrafo 4.4). Si noti, tuttavia, che non esistono dati clinici che confermano l'efficacia della somministrazione per via sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai residui protamina solfato, formaldeide, sieroalbumina bovina, DNA della cellula ospite, sodio metabisolfito (vedere paragrafo 2), proteina della cellula ospite.

Non somministrare la seconda dose del vaccino a soggetti che hanno sviluppato reazioni di ipersensibilità dopo l'iniezione della prima dose.

La somministrazione del vaccino deve essere posticipata nei pazienti in grave stato febbrile acuto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, è necessario registrare chiaramente la denominazione e il numero di lotto del prodotto somministrato.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento e monitoraggio medico deve essere sempre disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino. In nessuna circostanza IXIARO dev'essere somministrato per via intravascolare.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con IXIARO può non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

IXIARO non protegge il paziente da encefaliti causate da altri microrganismi.

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino non dev'essere somministrato per via intramuscolare a soggetti affetti da trombocitopenia, emofilia o altri disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.2).

Negli adulti vaccinati secondo il calendario convenzionale, è stato osservato un tasso di sieroconversione del 29,4% a distanza di 10 giorni dalla prima vaccinazione intramuscolare; si è riscontrato un tasso di sieroconversione del 97,3% dopo una settimana dalla somministrazione della seconda dose intramuscolare. Secondo la schedula rapida, è stato osservato un tasso di sieroconversione del 99% a distanza di 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose intramuscolare. Di conseguenza, l'immunizzazione primaria dev'essere completata almeno una settimana prima dell'eventuale esposizione al virus dell'encefalite giapponese (JEV).

La protezione nei confronti dell'encefalite giapponese non è assicurata fino a quando non è stata ricevuta la seconda dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Co-somministrazione di IXIARO con altri vaccini

Nell'ambito degli studi clinici è stata valutata la co-somministrazione di IXIARO con un vaccino inattivato dell'epatite A e con un vaccino inattivato della rabbia secondo due diverse schedule. Non si è riscontrata un'interferenza con la risposta immunitaria al virus dell'encefalite giapponese (JEV) o ai virus dell'epatite A o della rabbia (vedere paragrafo 5.1).

I profili di sicurezza di IXIARO e degli altri vaccini oggetto di studio non risultavano compromessi in caso di co-somministrazione.

Nei pazienti in terapia immunosoppressiva o nei pazienti affetti da immunodeficienza può non essere ottenuta un'adeguata risposta immunitaria.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini e negli adolescenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono soltanto informazioni limitate relative all'uso di IXIARO in donne in gravidanza.

Dagli studi condotti su animali sono stati ottenuti risultati di rilevanza clinica incerta (vedere paragrafo 5.3).

L'utilizzo di IXIARO in gravidanza dev'essere evitato in via precauzionale.

Allattamento

Non è noto se IXIARO sia escreto nel latte materno.

Non sono previste ripercussioni sul neonato/infante allattato, data la trascurabile esposizione sistemica al vaccino della donna che allatta. Tuttavia, in assenza di dati e come misura precauzionale, evitare l'uso di IXIARO durante l'allattamento.

Fertilità

Uno studio nei ratti non ha indicato effetti correlati al vaccino sulla riproduzione femminile, sul peso fetale, sulla sopravvivenza e sullo sviluppo della prole.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IXIARO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di IXIARO è stata valutata in studi clinici controllati e non controllati su 5.021 soggetti adulti sani (da paesi non endemici) e 1.559 bambini e adolescenti (per la maggior parte da paesi endemici). Circa il 40% dei soggetti trattati ha avuto reazioni avverse sistemiche, e circa il 54% ha avuto reazioni nella sede di iniezione. Tali reazioni si verificano solitamente entro i primi tre giorni dalla somministrazione del vaccino, sono in genere di grado lieve e si risolvono nel giro di qualche giorno. Tra la prima e la seconda dose, o dopo una dose di richiamo, non è stato osservato un aumento del numero di reazioni avverse negli adulti.

Le reazioni avverse più frequenti negli adulti sono cefalea (20% dei soggetti), mialgia (13%), dolore al punto di iniezione (33%), dolorabilità al punto di iniezione (33%) e affaticamento (12,9%).

Le reazioni avverse più frequenti nei bambini e negli adolescenti sono piressia, diarrea, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore al punto di iniezione, dolorabilità e rossore al punto di iniezione (vedere tabella 1).

Le reazioni avverse sono classificate in base alle seguenti frequenze:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Popolazione adulta e anziana (> 65 anni)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: linfadenopatia

Raro: trombocitopenia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: emicrania, capogiri

Raro: parestesie, neurite, disgeusia, sincope*

Patologie dell'occhio

Raro: edema palpebrale

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Patologie cardiache

Raro: palpitazioni, tachicardia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: dispnea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Non comune: vomito, diarrea, dolori addominali

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, prurito, iperidrosi

Raro: orticaria, eritema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia
 Non comune: rigidità muscoloscheletrica, atralgia
 Raro: dolore alle estremità

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: dolore nella sito di iniezione, dolorabilità nella sede di iniezione, affaticamento
 Comune: malattia simil-influenzale, piressia, altre reazioni nella sede di iniezione, per es. eritema, indurimento, gonfiore, prurito
 Non comune: brividi, malessere, astenia
 Raro: edema periferico

Esami diagnostici

Non comune: aumento degli enzimi epatici

*Segnalato anche durante l'uso post commercializzazione

Popolazione pediatrica (dai 2 mesi a < 18 anni di età)

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse osservate nei bambini che hanno ricevuto la dose di 0,25 ml (da 2 mesi a < 3 anni di età) e nei bambini ed adolescenti che hanno ricevuto la dose di 0,5 ml (da 3 a < 18 anni di età)

Classificazione per sistemi e organi Termine di preferenza	Frequenza delle reazioni avverse (%) per dose/età	
	0,25 ml N=783 Da 2 mesi a < 3 anni	0,5 ml N=628 Da 3 a < 18 anni
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Linfoadenopatia	0,1	0,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Diminuzione dell'appetito	8,2	1,9
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	2,9	6,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Tosse	0,5	0,3
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	11,9	1,4
Vomito	7,3	1,9
Nausea	3,9	1,9
Dolori addominali	0,1	0,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Rash	6,3	1,4
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia	3,0	7,1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia	28,5	10,4
Malattia simil-influenzale	10,9	2,9

Irritabilità	10,9	1,9
Astenia	3,5	3,5
Arrossamento nella sede di iniezione	10,0	4,1
Dolore nella sede di iniezione	6,1	14,1
Tensione nella sede di iniezione	4,2	14,7
Gonfiore nella sede di iniezione	3,6	2,2
Indurimento nella sede di iniezione	1,2	1,9
Prurito nella sede di iniezione	0,6	1,6
Esami diagnostici		
Aumento degli enzimi epatici	0,5	0,2

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi conseguenti a sovradosaggio.

Popolazione pediatrica:

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio nella popolazione pediatrica. La somministrazione non intenzionale di una dose di 0,5 ml di IXIARO a bambini di età compresa fra 1 e < 3 anni non crea preoccupazioni di sicurezza (vedere paragrafo 5.1.).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini, vaccini virali, vaccini per l'encefalite. Codice ATC: J07BA02

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dei vaccini per l'encefalite giapponese non è del tutto noto. Studi sugli animali hanno dimostrato che il vaccino stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi contro il virus dell'encefalite giapponese che, il più delle volte, sono protettivi. Studi di infezione sperimentale sono stati effettuati su topi trattati con antisieri umani di IXIARO. Questi studi hanno dimostrato che quasi tutti i topi con un titolo di almeno 1:10 al test di neutralizzazione della riduzione di placca erano protetti da un'infezione letale provocata con virus dell'encefalite giapponese.

Efficacia e sicurezza clinica

Non sono stati effettuati studi prospettici sull'efficacia. L'immunogenicità di IXIARO è stata studiata in circa 3.119 soggetti adulti sani inclusi in sette studi clinici controllati randomizzati e in cinque non controllati di Fase 3, e inoltre in circa 550 bambini sani inclusi in due studi clinici controllati randomizzati e in due non controllati di Fase 3.

Studio cardine dell'immunogenicità (adulti)

L'immunogenicità del vaccino è stata valutata in uno studio clinico randomizzato con controllo attivo, con osservatore cieco multicentrico di fase 3, cui hanno partecipato 867 soggetti sani di entrambi i sessi, ai quali è stato somministrato IXIARO o il vaccino per la JEV autorizzato negli Stati Uniti, JE-VAX (con il seguente protocollo vaccinale: 0, 7 e 28, iniezione sottocutanea). I due endpoint co-primari erano il tasso di sieroconversione (titolo anticorpale anti-JEV $\geq 1:10$) e la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) in 56^a giornata, valutata da un test di neutralizzazione della riduzione di placca (PRNT) sull'intera popolazione studiata.

In 56^a giornata la percentuale di soggetti che avevano avuto sieroconversione era simile in entrambi i gruppi (96,4% rispetto a 93,8% per IXIARO e JE-VAX, rispettivamente). La GMT era salita in 56^a giornata a 243,6 per IXIARO e a 102,0 per JE-VAX, rispettivamente. Le risposte immunitarie ottenute da IXIARO non erano inferiori a quelle indotte da JE-VAX (Tabella 2).

Tabella 2: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli di IXIARO e JE-VAX nella popolazione Per Protocol (PP, ossia tutti i soggetti completamente vaccinati). I titoli degli anticorpi neutralizzanti nei confronti del JEV sono stati misurati contro il ceppo SA₁₄-14-2 del JEV.

Tasso di sieroconversione		
Riferimento temporale	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Visita 0 (Screening)	0	0
Visita 3 (giorno 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visita 4 (giorno 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Media geometrica dei titoli (tramite test di neutralizzazione della riduzione di placca)		
Riferimento temporale	IXIARO N=365 GMT (n)	JE-VAX N=370 GMT (n)
Visita 0 (Screening)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visita 3 (giorno 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visita 4 (giorno 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

In questo studio con controllo attivo l'effetto dell'età sulla risposta immunitaria a IXIARO e JE-VAX è stato valutato come endpoint secondario, confrontando i soggetti di età > 50 anni (N=262, età media 59,8) con quelli di età inferiore ai 50 anni (N=605, età media 33,9).

Non si è rilevata alcuna differenza significativa fra i tassi di sieroconversione di IXIARO e JE-VAX nei soggetti di età <50 anni rispetto ai pazienti di età ≥50 anni in 28^a o in 56^a giornata dopo la vaccinazione. La media geometrica dei titoli era significativamente più alta in 28^a giornata nei soggetti di età <50 anni rispetto a quelli di età ≥50 anni nel gruppo trattato con JE-VAX (80,9 rispetto a 45,9, p=0,0236), ma in 56^a giornata non sono state riscontrate differenze significative per questo gruppo di trattamento. L'età non ha influito in maniera significativa sulla media geometrica dei titoli nel gruppo cui è stato somministrato IXIARO. Non si è rilevata alcuna differenza significativa nei due gruppi di trattamento fra i tassi di sieroconversione nei soggetti di età <50 anni rispetto ai pazienti di età ≥50 anni in 28^a o in 56^a giornata.

Persistenza anticorpale (adulti)

La persistenza anticorpale è stata valutata in uno studio clinico di follow-up non controllato di Fase 3, arruolando soggetti che avevano completato due studi cardine e che avevano ricevuto almeno una dose di IXIARO. L'immunogenicità a lungo termine di IXIARO è stata valutata in un sottogruppo di 181 soggetti fino a 24 mesi (popolazione Intent-To-Treat, ITT) e in 152 soggetti fino al mese 36 dalla prima vaccinazione con IXIARO.

I tassi di soggetti con PRNT₅₀≥1:10 e GMT a 2, 6, 12, 24 e 36 mesi sono riassunti nella Tabella 3 per la popolazione ITT.

Tabella 3: Tassi dei soggetti con PRNT₅₀≥1:10 e media geometrica dei titoli (GMT) a 2, 6, 12, 24 e 36 mesi dopo la vaccinazione con IXIARO (popolazione ITT)

Tassi dei soggetti con PRNT ₅₀ ≥1:10			GMT	
Tempo	% (n/N)	Intervallo di confidenza 95%	GMT (N)	Intervallo di confidenza 95%
Mese 2	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
Mese 6	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
Mese 12	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
Mese 24	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
Mese 36	84,9 (129/152)	[78,3, 89,7]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

La diminuzione osservata della GMT è quella attesa ed è in linea con i dati degli altri vaccini inattivati per l'encefalite giapponese.

In un altro studio di follow-up, di Fase 3, in aperto, è stata determinata la persistenza degli anticorpi fino a 24 mesi dopo la vaccinazione primaria. In questo studio di follow-up sono stati inclusi un totale di 116 soggetti che avevano ricevuto il programma primario di IXIARO. Percentuali dei soggetti con PRNT₅₀≥1:10 erano dell'82,8% (IC 95%: 74,9, 88,6, N=116) al mese 6 e del 58,3% al mese 12 (IC 95%: 49,1, 66,9, N=115). Al mese 24, il 48,3% (IC 95%: 39,4, 57,3, N=116) dei soggetti che avevano completato l'immunizzazione primaria raccomandata aveva ancora titoli di PRNT₅₀≥1:10. La GMT in questi soggetti era di 16,2 (IC 95%: 13,8, 19,0) al mese 24.

Immunizzazione di richiamo (adulti)

In uno studio non controllato, di Fase 3, in aperto, è stata somministrata una singola dose di richiamo da 6 mcg (0,5 ml) di IXIARO al mese 15 dall'immunizzazione primaria. Tutti e 198 i soggetti stati inclusi nelle popolazioni ITT e di sicurezza.

I tassi dei soggetti con PRNT₅₀≥1:10 e la GMT nel corso del tempo sono riassunti nella tabella 4:

Tabella 4: Tassi dei soggetti con PRNT₅₀≥1:10 e GMT prima e ai mesi 1, 6 e 12, dopo somministrazione di una singola dose di richiamo da 6 mcg (0,5 ml) nei soggetti, a 15 mesi dopo l'immunizzazione primaria raccomandata con IXIARO (popolazione ITT)

	Tasso dei soggetti con PRNT ₅₀ ≥1:10		GMT	
		IC 95%		IC 95%
Pre-richiamo, giorno 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Giorno 28 (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091, 3]
Mese 6 (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
Mese 12 (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Persistenza degli anticorpi dopo l'immunizzazione di richiamo (adulti)

In un'estensione non controllata in aperto dello studio di richiamo sopra descritto, 67 soggetti sono stati seguiti al fine di determinare il titolo degli anticorpi neutralizzanti il JEV circa 6 anni dopo una dose di richiamo. Il 96% dei soggetti (64/67) presentava ancora livelli protettivi di anticorpi (PRNT₅₀≥1:10), con una GMT di 148 (95% CI: 107; 207). Per prevedere la durata media della protezione è stato applicato un modello matematico. Sulla base di questo modello, si stima che la durata media della protezione sarà di 14 anni e che il 75% dei vaccinati manterrà i livelli protettivi di anticorpi (PRNT₅₀≥1:10) per 10 anni. Un secondo richiamo deve pertanto essere somministrato 10 anni dopo la prima dose di richiamo, somministrata 1 anno dopo l'immunizzazione primaria, prima della potenziale esposizione al JEV.

Immunizzazione con schedula rapida (adulti)

L'immunogenicità di IXIARO somministrato mediante schedula rapida è stata valutata in uno studio di Fase 3, randomizzato, in cieco per l'osservatore. Un totale di 217 soggetti di 18-≤65 anni di età ha ricevuto

IXIARO insieme al vaccino inattivato della rabbia (Rabipur) secondo una schedula di immunizzazione rapida il Giorno 0 e il Giorno 7, mentre 56 soggetti hanno ricevuto il solo IXIARO secondo la schedula di vaccinazione convenzionale il Giorno 0 e il Giorno 28. La percentuale di soggetti sieroconvertiti entro il giorno 7 e il giorno 28 dopo l'ultima dose era simile per entrambe le schedule. Anche i tassi di sieroconversione ed i titoli anticorpali sono rimasti comparativamente elevati fino a 12 mesi dalla prima immunizzazione per entrambe le schedule (Tabella 5).

La schedula rapida è stata testata per la co-somministrazione di IXIARO e Rabipur, ma può essere utilizzata anche per la somministrazione del solo IXIARO, in quanto non è stata osservata alcuna interferenza tra i due vaccini (vedere paragrafo 4.5).

Tabella 5: Tassi di sieroconversione e GMT per gli anticorpi neutralizzanti il JEV al giorno 0, 14, 21, 35, 56 e 365 dopo l'immunizzazione con IXIARO e il vaccino inattivato della rabbia secondo una schedula rapida e con il solo IXIARO secondo una schedula convenzionale (popolazione Per Protocol)

	Tasso di sieroconversione (tasso dei soggetti con PRNT ₅₀ ≥1:10)		GMT (test di neutralizzazione della riduzione di placca)	
	Schedula rapida % (n/N)	Schedula convenzionale % (n/N)	Schedula rapida (N)	Schedula convenzionale (N)
Schema vaccinale	IXIARO Giorno 0,7 Rabipur Giorno 0,3,7	IXIARO Giorno 0,28 -	IXIARO Giorno 0,7 Rabipur Giorno 0,3,7	IXIARO Giorno 0, 28 -
Giorno 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Giorno 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Giorno 21	100 (207/208)	NA	1255 (208)	NA
Giorno 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Giorno 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Giorno 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA= non applicabile

Immunizzazione primaria incompleta (adulti)

L'immunogenicità delle dosi di richiamo è stata determinata anche nello studio che ha esaminato la persistenza dell'immunità dopo differenti regimi di immunizzazione primaria (2x6 mcg: N=116, 1x12 mcg: N=116 o 1x6 mcg: N=117). Una singola dose di richiamo da 6 mcg (0,5 ml) è stata somministrata a 11 o 23 mesi dopo la prima dose nei soggetti accertati sieronegativi (titoli di PRNT₅₀ < 1:10) al mese 6 e/o al mese 12 dopo l'immunizzazione primaria. I risultati indicano che la seconda iniezione della serie di immunizzazione primaria può essere somministrata fino a 11 mesi dopo la prima dose. Le risposte immunitarie a ulteriori dosi in differenti momenti dopo l'immunizzazione primaria completa o incompleta sono illustrati nella tabella 6.

Tabella 6: Tasso di sieroconversione (SCR) e GMT a quattro settimane dopo una singola dose di richiamo da 6 mcg somministrata nei soggetti con PRNT₅₀<1:10 (PRNT₅₀<1:10 significa che un soggetto non è più sieroprotetto) al mese 11 o al mese 23 dalla immunizzazione primaria raccomandata (2x6 mcg) o dalla immunizzazione primaria incompleta (1x6 mcg) con IXIARO (popolazione ITT)

	(n / N)	SCR	GMT	[IC 95%]
Richiamo dopo immunizzazione primaria raccomandata (2x6 mcg)				
Richiamo al mese 11	(17 / 17)	100%	673,6	[378,7, 1198,2]
Richiamo al mese 23	(27 / 27)	100%	2536,7	[1467,7, 4384,4]
Seconda dose dopo immunizzazione primaria incompleta (1x6 mcg)				
Seconda dose al mese 11	(99 / 100)	99%	504,3	[367,3, 692,3]
Seconda dose al mese 23	(5 / 5)	100%	571,4	[88,2, 3702,9]

Uso concomitante (adulti)

Co-somministrazione di IXIARO con vaccino inattivato (HAVRIX 1440) per il virus dell'epatite A (HAV)

L'uso concomitante di IXIARO con il vaccino inattivato (HAVRIX 1440) per il virus dell'epatite A (HAV) è stato esaminato nell'ambito di uno studio clinico. Non è stata riscontrata interferenza con la risposta immunitaria al virus dell'encefalite giapponese e al virus dell'epatite A, rispettivamente. La co-somministrazione di IXIARO e di vaccino inattivato per l'epatite A ha dimostrato di non essere inferiore alle singole vaccinazioni per quel che riguarda sia la GMT dell'anticorpo neutralizzante il virus dell'encefalite giapponese e dell'anticorpo dell'HAV, sia i tassi di sieroconversione di entrambi i tipi di anticorpi (Tabella 7).

Tabella 7: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo neutralizzante il JEV in 56^a giornata e tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo dell'HAV in 28^a giornata nella popolazione Per Protocol

Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo neutralizzante il JEV in 56 ^a giornata			
	% con SCR	GMT	95% CI
Gruppo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Gruppo A: IXIARO + placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo dell'HAV in 28 ^a giornata			
	% con SCR	GMT	95% IC
Gruppo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Gruppo B: HAVRIX + placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

Co-somministrazione di IXIARO con vaccino inattivato della rabbia (Rabipur):

In uno studio di Fase 3 in cieco per l'osservatore, la co-somministrazione di IXIARO con Rabipur è stata studiata in soggetti adulti di età compresa fra 18 e ≤65 anni e confrontata con le rispettive vaccinazioni singole secondo il calendario convenzionale. Non è stata osservata alcuna interferenza a livello di media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) e tassi di sieroconversione per gli anticorpi neutralizzanti il JEV (Tabella 8). Non è stata riscontrata alcuna interferenza nemmeno con la risposta immunitaria a Rabipur.

Tabella 8: Tassi di sieroconversione (tasso dei soggetti con PRNT₅₀≥1:10) e GMT (test di neutralizzazione della riduzione di placca) per gli anticorpi neutralizzanti il JEV dopo somministrazione di IXIARO e Rabipur secondo la schedula convenzionale, popolazione Per Protocol

Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli per gli anticorpi neutralizzanti il JEV il Giorno 56		
	SCR [%] (n/N)	GMT [IC 95%] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254-352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252-451] (49)

Schedule di vaccinazione: IXIARO: Giorno 0/28, Rabipur: Giorno 0/7/28.

Immunogenicità negli anziani (> 65 anni)

L'immunogenicità di IXIARO è stata valutata in uno studio in aperto non controllato condotto su 200 anziani sani di età compresa fra (>65 e 83 anni, inclusi soggetti con condizioni sottostanti stabili, quali ipercolesterolemia, ipertensione, patologia cardiovascolare o diabete mellito non insulino-dipendente. Gli anticorpi neutralizzanti il JEV sono stati rilevati 42 giorni dopo la seconda dose della serie primaria (Giorno 70). I soggetti anziani hanno una risposta immunitaria al vaccino inferiore rispetto ai giovani adulti o ai bambini in termini di tassi di sieroconversione (percentuale di soggetti con PRNT₅₀ ≥ 1:10) e media geometrica dei titoli anticorpali (Tabella 9).

Tabella 9: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli per gli anticorpi neutralizzanti il JEV il Giorno 70 nella popolazione Intent-to-treat, per l'intera popolazione di studio e stratificata per età

Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli per gli anticorpi neutralizzanti il JEV il Giorno 70				
	n / N	SCR	GMT	95% CI
Popolazione totale dello studio	128/197	65%	37	29,2, 47,8
Gruppo di età > 65 - < 75 anni	113/173	65,3%	37,2	28,6, 48,3
Gruppo di età ≥ 75 anni	15/23	65,2%	42,2	19,2, 92,7

Popolazione pediatrica

In uno studio di Fase 2 in bambini indiani sani di età compresa fra ≥ 1 anno e < 3 anni, 24 bambini sono stati vaccinati con 0,25 ml di IXIARO (la dose autorizzata per questa fascia d'età) e 24 bambini hanno ricevuto la dose adulta di 0,5 ml. I dati sono limitati, tuttavia non sono emerse differenze nel profilo di sicurezza fra le dosi di 0,25 ml e 0,5 ml in questa fascia d'età.

Immunogenicità e sicurezza di IXIARO nei bambini e negli adolescenti di un paese endemico per il virus dell'encefalite giapponese (JEV)

La sicurezza e l'immunogenicità di IXIARO sono state valutate in uno studio clinico controllato randomizzato, in aperto, condotto nelle Filippine, dove il JEV è endemico. Il profilo di sicurezza di IXIARO è stato rapportato ai vaccini di controllo Havrix (Vaccino contro l'epatite A, formulazione pediatrica 720 U.E./0,5 ml) e Prevenar (Vaccino pneumococcico coniugato 7-valente [Proteina CRM197 di difterite]). La valutazione dell'immunogenicità è stata eseguita in un sottogruppo della popolazione in studio e ha incluso la determinazione del tasso di sieroconversione (SCR), definito come titolo anticorpale neutralizzante il JEV ≥ 1:10, la percentuale dei soggetti che ha conseguito un aumento almeno quadruplo dei titoli anticorpali e la media geometrica dei titoli (GMT) al Giorno 56 e al Mese 7, per dose e per fascia d'età. Le risposte immunitarie suscitate da IXIARO sono presentate nella Tabella 10.

Tabella 10: Tassi di conversione, percentuali di soggetti con aumento almeno quadruplo dei titoli anticorpali neutralizzanti il JEV e Media geometrica dei titoli al basale, al Giorno 56 e al Mese 7, stratificati per fascia d'età, Popolazione Intent-To-Treat

Dose di vaccino	0,25 ml			0,5 ml	
Fascia d'età	2 mesi – <6 mesi	6 mesi – <12 mesi	1 anno – < 3 anni	3 anni - < 12 anni	12 anni - < 18 anni
Tassi di sieroconversione % (n/N)					
Pre-vaccinazione	30% (3/10)	0% (0/20)	3,2% (4/125)	16,8% (17/101)	45,7% (64/140)
Giorno 56	100% (9/9)	100% (19/19)	99,2% (119/120)	100,0% (100/100)	100% (137/137)
Mese 7	100% (10/10)	100% (18/18)	85,5% (106/124)	91,0% (91/100)	97,1% (133/137)
Percentuale di soggetti che hanno conseguito un aumento ≥ 4 volte dei titoli anticorpali contro il JEV; % (n/N)					
Giorno 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Mese 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)
Media geometrica dei titoli (N)					
Pre-vaccinazione	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Giorno 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Mese 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◊I titoli pre-vaccinazione negativi sono stati inseriti come 5.

La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate nell'intera popolazione dello studio. I genitori o i soggetti hanno annotato gli eventi avversi su una scheda di diario per i primi sette giorni dopo ciascuna vaccinazione. Il giorno della seconda vaccinazione, e nel corso delle visite di persona, compreso un esame obiettivo 28 giorni (Giorno 56) e 6 mesi (Mese 7) dopo la seconda dose, ai genitori o ai soggetti è stato chiesto di riferire gli eventuali altri EA insorti. Il profilo di sicurezza di IXIARO è stato rapportabile a quello di Havrix o di Prevenar.

Persistenza degli anticorpi e dose di richiamo in bambini e adolescenti di un paese endemico per il virus JEV

La persistenza degli anticorpi neutralizzanti il JEV dopo l'immunizzazione primaria e la sicurezza e l'immunogenicità di una dose di richiamo di IXIARO 12 mesi dopo l'immunizzazione primaria sono stati valutati in uno studio clinico randomizzato, controllato, in aperto condotto nelle Filippine, dove il JEV è endemico (300 bambini, età media 5,3 anni, intervallo 1,2 – 17,3 anni). 150 bambini sono stati seguiti per tre anni senza richiamo, mentre altri 150 bambini hanno ricevuto un richiamo dopo 1 anno (0,25 ml se <3 anni al momento del richiamo, 0,5 ml se di età superiore ai 3 anni) e sono stati seguiti per altri due anni. Il tasso di sieroprotezione (SPR) definito come titolo di anticorpi neutralizzanti ≥ 1 : 10 e la media geometrica dei titoli (GMT) sono presentati nella Tabella 11. La dose di richiamo ha portato ad un aumento significativo di GMT mentre il tasso di sieroprotezione è rimasto al 100% due anni dopo il richiamo.

Tabella 11: Tassi di sieroprotezione e media geometrica dei titoli con e senza un richiamo di IXIARO al mese 12, 13, 24 e 36, Popolazione Intent-To-Treat

	Senza richiamo N = 150	Dose di richiamo 12 mesi dopo l'immunizzazione primaria N = 149	
<i>Timepoint</i> dopo l'immunizzazione primaria		Dose di richiamo da 0,25 ml N=81	Dose di richiamo da 0,5 ml N=67
Tasso di sieroprotezione % (n/N)			
Mese 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Mese 13	n.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Mese 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Mese 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Media geometrica dei titoli			
Mese 12	46	67	40
Mese 13	n.d.	2911	1366
Mese 24	50	572	302
Mese 36	59	427	280

n.d. = non disponibile

Immunogenicità e sicurezza in bambini e adolescenti da paesi non endemici

La sicurezza e l'immunogenicità di IXIARO sono state valutate in un'analisi di uno studio clinico non controllato e in aperto, eseguito negli Stati Uniti, in Europa e in Australia, in soggetti sani di ambo i sessi che intendevano viaggiare in zone endemiche per il JEV.

Bambini e adolescenti di età compresa fra ≥ 3 e < 18 anni hanno ricevuto due dosi di vaccino di 0,5 ml, mentre a bambini da ≥ 2 mesi a < 3 anni di età sono state somministrate due dosi di vaccino di 0,25 ml il Giorno 0 e il Giorno 28, con iniezione intramuscolare. Sono stati valutati i dati di immunogenicità di 64 soggetti. Nella Tabella 12 sono illustrati i valori SCR e GMT.

Tabella 12: Tassi di sieroconversione e media geometrica dei titoli dell'anticorpo neutralizzante il JEV, per dose di vaccino e fascia d'età. Popolazione Intent-To-Treat

	Dose di IXIARO	Punto temporale	SCR n / N	GMT	IC al 95%
Fascia d'età da ≥ 2 a < 3 anni	0,25 ml	Giorno 56	100% 5/5	216,2	106,0; 441,0
		Mese 7	100% 2/2	48,0	0,0; 3214485,7
Fascia d'età da ≥ 3 a < 18 anni	0,5 ml	Giorno 56	100% 57/57	340,7	269,8; 430,3
		Mese 7	90,6% 29/32	57,1	38,4; 84,9

Persistenza degli antibiotici nei bambini e negli adolescenti da paesi non endemici

La persistenza degli anticorpi è stato valutato per tre anni dopo la vaccinazione primaria con IXIARO in uno studio clinico di follow-up incontrollato, in aperto, condotto negli Stati Uniti, Europa e Australia. Dati di immunogenicità a lungo termine sono stati valutati in 23 bambini, età media 14,3 anni, range 3 - 18 anni). Gli SPRs e gli OGM sono illustrati nella tabella 13.

Tabella 13: Tassi di sieroprotezione e media geometrica dei titoli di anticorpi neutralizzanti il JEV per dose di vaccino e gruppo di età. Popolazione Intent-To-Treat

	Tasso di sieroprotezione (tasso dei soggetti con PRNT ₅₀ ≥1:10) % (n/N)		Media geometrica del titolo (test di neutralizzazione della riduzione di placca) GMT [95% CI]	
	Dopo immunizzazione primaria con dose da 0,25 ml	Dopo immunizzazione primaria con dose da 0,5 ml	Dopo immunizzazione primaria con dose da 0,25 ml	Dopo immunizzazione primaria con dose da 0,5 ml
Mese 12	0% (0/0)	89,5% (17/19)	-	48 [28; 80]
Mese 24	100% (1/1)	90,9% (20/22)	193 [n.d.]	75 [46; 124]
Mese 36	100% (1/1)	88,9% (16/18)	136 [n.d.]	61 [35; 106]

n.d. 95% Intervallo di confidenza non identificabile (dati su soggetto singolo)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici sulla tossicità sono limitati.

In uno studio sulla tossicità riproduttiva e sulla tossicità pre- e post-natale non è stato riscontrato alcun effetto correlato al vaccino su riproduzione, peso fetale, sopravvivenza e sviluppo della prole. Tuttavia, nel gruppo che aveva ricevuto due dosi è stata osservata un'ossificazione incompleta di parti dello scheletro, che invece non si è verificata nel gruppo che aveva ricevuto tre dosi. Al momento è difficile spiegare se questo fenomeno sia legato o meno al trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione salina tampone fosfato composta da:

Sodio cloruro
Potassio diidrogeno fosfato
Disodio idrogeno fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in una siringa preriempita (in vetro di tipo I) con un blocca-pistone (elastomero clorobutile). Confezione formata da 1 siringa, con o senza ago separato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è solo monouso e non deve essere usata per più di una persona. La siringa preriempita è pronta per l'uso. Se la confezione non contiene aghi, usare un ago sterile.

Non usare se la pellicola protettiva del blister non è intatta o se la confezione è danneggiata.

A seguito della conservazione si potrà osservare un lieve deposito bianco con un soprannatante chiaro incolore. Prima della somministrazione, agitare bene la siringa per ottenere una sospensione bianca, opaca ed omogenea. Non procedere alla somministrazione se rimane particolato dopo avere agitato la siringa, o se si osserva cambiamento di colore, oppure se la siringa appare materialmente danneggiata.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni sulla somministrazione di una dose di 0,5 ml di IXIARO a soggetti a partire da 3 anni di età

Per somministrare la dose completa di 0,5 ml, procedere come segue:

1. Agitare la siringa per ottenere una sospensione omogenea.
2. Rimuovere il cappuccio dalla punta della siringa ruotandolo delicatamente. Non tentare di toglierlo a scatto o tirandolo, altrimenti si rischia di danneggiare la siringa.
3. Fissare un ago sulla siringa preriempita.

Informazioni sulla preparazione di una dose di 0,25 ml di IXIARO, per uso in bambini di età inferiore a 3 anni

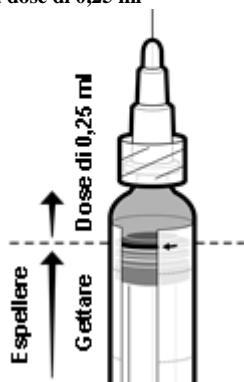
Per somministrare una dose di 0,25 ml a bambini fra 2 mesi e < 3 anni di età, procedere come segue:

1. Agitare la siringa per ottenere una sospensione omogenea.
2. Rimuovere il cappuccio dalla punta della siringa ruotandolo delicatamente. Non tentare di toglierlo a scatto o tirandolo, altrimenti si rischia di danneggiare la siringa.
3. Fissare un ago sulla siringa preriempita.
4. Tenere la siringa in posizione verticale.
5. Premere lo stantuffo della siringa fino al bordo della linea rossa contrassegnata sul corpo della siringa, indicato da una freccia di colore rosso (vedere Figura 1)*, per eliminare il volume in eccedenza.

6. Fissare un nuovo ago sterile prima di iniettare il volume rimasto.

* Se lo stantuffo della siringa è stato premuto oltre la linea rossa, non è possibile garantire la somministrazione di una dose di 0,25 ml e si deve utilizzare una nuova siringa.

Figura 1:
Preparazione per la
somministrazione di
una dose di 0,25 ml



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 marzo 2009
Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Valneva Scotland Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Regno Unito

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Rilascio ufficiale dei lotti

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO
ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).