

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 microgrammi³
corrispondenti a una potenza di ≤ 460 ng ED₅₀

¹ coltivato su cellule Vero

² adsorbito su idrossido di alluminio, idratato

0,25 milligrammi Al³⁺

³ contenuto proteico totale

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Liquido trasparente con un precipitato bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IXIARO è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'encefalite giapponese nei pazienti adulti.

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

La vaccinazione primaria consiste in due dosi da 0,5 ml ciascuna, somministrate in conformità con il seguente calendario vaccinale:

Prima dose il giorno 0.

Seconda dose: 28 giorni dopo la prima dose.

La persistenza della protezione immunitaria non è nota. I tempi e l'effetto dei richiami sono attualmente in fase di studio.

Una volta somministrata al paziente la prima dose di IXIARO, si raccomanda di completare il ciclo vaccinale con IXIARO.

Pazienti pediatrici

L'uso di IXIARO non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della mancanza di informazioni sulla sua sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare nel muscolo deltoide. Il vaccino non deve essere mai iniettato per via intravascolare.

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 o a eventuali residui (per esempio, protamina solfato).

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 d'impiego

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 iniettato per via intravascolare.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con IXIARO potrebbe 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 il paragrafo 4.2).

A distanza di 10 giorni dalla prima vaccinazione è stato osservato un tasso di sieroconversione del 29,4%; dopo una settimana dalla somministrazione della seconda dose si è riscontrato un tasso di sieroconversione del 97,3%. Di conseguenza, l'immunizzazione primaria dev'essere completata almeno una settimana prima dell'eventuale esposizione al virus dell'encefalite giapponese (JEV).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nell'ambito di uno studio clinico è stata valutata la somministrazione contemporanea di IXIARO con un vaccino inattivato dell'epatite A. Non si è riscontrata un'interferenza con la risposta immunitaria, rispettivamente, al virus dell'encefalite giapponese (JEV) e al virus dell'epatite A (HAV). La somministrazione contemporanea di IXIARO e del vaccino per l'epatite A ha dimostrato di non essere inferiore alle singole vaccinazioni per quel che riguarda sia la media geometrica dei titoli (GMT) dell'anticorpo neutralizzante nei confronti del JEV e dell'anticorpo anti-HAV, sia i tassi di sieroconversione (vedere paragrafo 5.1).

Non vi è stato alcun aumento statisticamente significativo del numero di reazioni avverse di tipo sistemico o nel punto di iniezione nei soggetti che sono stati sottoposti alla concomitante vaccinazione con IXIARO e con il vaccino dell'epatite A rispetto a quelli che hanno ricevuto soltanto IXIARO o il vaccino dell'epatite A.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono soltanto informazioni limitate relative all'uso di IXIARO in donne in gravidanza o in allattamento. Dagli studi condotti su animali sono stati ottenuti risultati di rilevanza clinica incerta (vedere paragrafo 5.3). L'utilizzo di IXIARO in gravidanza e durante l'allattamento dev'essere evitato in via precauzionale.

Allattamento

Non è noto se IXIARO sia presente nel latte materno.

Non sono previste ripercussioni sul neonato/infante allattato, data la trascurabile esposizione sistemica al vaccino della donna che allatta.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del vaccino è stata valutata in vari studi clinici controllati, cui hanno partecipato più di 4 715 soggetti adulti sani, dei quali 3 558 hanno ricevuto IXIARO.

Si possono prevedere reazioni avverse nel 40% circa dei soggetti trattati. Tali reazioni si verificano solitamente entro i primi tre giorni dalla somministrazione del vaccino, sono in genere di grado lieve e scompaiono nel giro di qualche giorno. Tra la prima e la seconda dose non è stato osservato un aumento del numero di reazioni avverse.

Le reazioni avverse più frequenti sono cefalea e mialgia, che sono state riferite, rispettivamente, da circa il 20% e il 13% dei soggetti.

Le reazioni avverse sono classificate in base alle seguenti frequenze:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: da $\geq 1/100$ fino a $< 1/10$

Non comune: da $\geq 1/1\ 000$ fino a $< 1/100$

Rara: da $\geq 1/10\ 000$ fino a $< 1/1\ 000$

Molto rara: $< 1/10\ 000$, non nota (impossibile determinarne la frequenza sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Non comuni: nasofaringite, rinite

Alterazioni di sangue e sistema linfatico

Rare: linfadenite

Alterazioni del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea

Non comuni: emicrania, capogiri

Alterazioni di orecchio e labirinto

Non comuni: vertigini

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Non comuni: dolore faringo-laringeo

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea

Non comuni: diarrea, vomito

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: eruzione cutanea

Rare: prurito

Apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo

Molto comuni: mialgia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (dolore, tensione)

Comuni: astenia, malattia simil-influenzale, ipertensione, reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (eritema, indurimento, gonfiore, prurito)

Non comuni: brividi, reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (emorragia, ecchimosi)

Indagini diagnostiche

Non comuni: aumento degli enzimi epatici

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dei vaccini per l'encefalite giapponese (JE) 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.

Studi clinici

Non sono stati effettuati studi prospettici sull'efficacia. L'immunogenicità di IXIARO è stata studiata in circa 2 060 soggetti adulti sani inclusi in cinque studi clinici controllati randomizzati e in uno non controllato. L'immunogenicità del vaccino è stata valutata in uno studio clinico randomizzato con controllo attivo, con osservatore cieco multicentrico in 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 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 1).

Tabella 1: 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 superiore ai 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.

La risposta immunitaria a IXIARO a 12 mesi 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'obiettivo primario era la valutazione della risposta immunitaria a IXIARO 24 mesi dopo la prima vaccinazione. Gli obiettivi secondari erano la valutazione della risposta immunitaria a IXIARO a distanza di 6 e 12 mesi dopo la prima vaccinazione e la valutazione della sicurezza di IXIARO durante il rispettivo periodo di studio. Sono stati arruolati un totale di 3 258 soggetti sani, maschi e femmine; a 2 283 di questi soggetti era stato somministrato IXIARO, a 338 era stato somministrato JE-VAX e a 637 era stato iniettato il placebo nel rispettivo studio precedente. L'immunogenicità a lungo termine di IXIARO è stata valutata in un sottogruppo di 181 soggetti (popolazione Intent-To-Treat, ITT, ossia tutti i pazienti nello studio). Di seguito sono riportati i dati sull'immunogenicità relativi a un periodo di 12 mesi dopo la prima vaccinazione.

I tassi di sieroconversione per gli anticorpi anti-JEV e la GMT a 2, 6 e 12 mesi sono riassunti nella Tabella 2 per la popolazione ITT. Al secondo mese il 98,9% dei soggetti aveva avuto sieroconversione (95% IC: 96,06, 99,70). A 12 mesi la percentuale di soggetti che avevano avuto sieroconversione era dell'83,4% (95% IC: 77,33, 88,14). I valori GMT a 2, 6 e 12 mesi dopo la vaccinazione con IXIARO sono riassunti nella Tabella 2. Al secondo mese la GMT era 310,8 (95% IC: 268,76, 359,44) ed è scesa a 83,5 (95% IC: 70,89, 98,38) al sesto mese e a 41,2 (95% IC: 34,39, 49,33) al dodicesimo mese dopo la vaccinazione con IXIARO (Tabella 2).

Tabella 2: Tassi di sieroconversione (SCR) e media geometrica dei titoli (GMT) a 2, 6 e 12 mesi dopo la vaccinazione con IXIARO (popolazione ITT)

SCR Popolazione ITT				GMT Popolazione ITT		
		N=181 % (n)	Intervallo di confidenza del 95%		N=181	Intervallo di confidenza del 95%
Mese 2	Sieroconvertiti	98,9 (179)	[96,1, 99,7]	Mese 2	310,8	[268,8, 359,4]
	Non sieroconvertiti	0,6 (1)				
	Abbandoni	0,6 (1)				
Mese 6	Sieroconvertiti	95,0 (172)	[90,8, 97,4]	Mese 6	83,5	[70,9, 98,4]
	Non sieroconvertiti	5,0 (9)				
Mese 12	Sieroconvertiti	83,4 (151)	[77,3, 88,1]	Mese 12	41,2	[34,4, 49,3]
	Non sieroconvertiti	16,6 (30)				

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

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 rispettivamente al virus dell'encefalite giapponese e al virus dell'epatite A. La somministrazione concomitante 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 3).

Tabella 3: 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 PP

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 + HAVRIX1440	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]

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

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 postnatale 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 vaccino non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo 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, senza ago separato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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 chiaro sovrantante incolore. La siringa preriempita è pronta per l'uso. Se la confezione non contiene aghi, usare un ago sterile. Agitare prima dell'uso. È necessaria un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso per mantenere in sospensione il vaccino. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Prima di agitare, IXIARO si presenta come un liquido trasparente con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido o sospensione bianca, opalescente. Il vaccino deve essere sottoposto a ispezione visiva per rilevare eventuale particolato o decolorazione prima della somministrazione. Scartare il prodotto se sono presenti particolati o se appare scolorito o se la siringa appare materialmente danneggiata.

Il prodotto non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità delle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienna
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO **AIC n° 03922025 /E**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE **2/4/2009**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Prezzo: 128 Euro

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0GT
Regno Unito

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

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0GT
Regno Unito

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità dell'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

Sul foglio illustrativo del medicinale devono figurare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio del lotto interessato.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALLA FORNITURA E ALL'USO IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE ALL'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non applicabile.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 5.0 (Il 12 Agosto 2008) presentata nel Modulo 1.8.1. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio s'impegna a effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.3 (7 nov. 2008) dell'RMP incluso nel Modulo 1.8.2. della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento dell'RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto

periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possono avere un impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore;
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio);
- su richiesta dell'EMA.

**ALLEGATO III ETICHETTATURA E FOGLIO
ILLUSTRATIVO**

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Cartone esterno

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:
6 microgrammi (contenuto proteico totale, corrispondenti a una potenza di ≤ 460 ng ED₅₀) di virus inattivato dell'encefalite giapponese, ceppo SA₁₄-14-2 (prodotto su cellule Vero), adsorbito su idrossido di alluminio, idratato (circa 0,25 mg Al).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Soluzione salina tampone fosfato composta da cloruro di sodio, potassio diidrogeno fosfato, disodio idrogeno fosfato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.
Un'unica dose da 0,5 ml in siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).
Agitare per ottenere una sospensione uniforme.
Prima di utilizzare il medicinale leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non somministrare per via endovenosa.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenere il prodotto al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto deve essere eliminato in conformità delle disposizioni locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienna
Austria

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

AIC n° 03922025/E

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Pellicola protettiva del blister

Pellicola bianca senza alcuna informazione stampata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta della siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

IXIARO, sospensione iniettabile
Vaccino per l'encefalite giapponese
Uso intramuscolare (i.m.)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose da 0,5 ml.

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.
Non congelare

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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

Leggere attentamente questo foglio illustrativo prima di assumere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto del foglio illustrativo:

1. Che cos'è IXIARO e a che cosa serve
2. Prima di usare IXIARO
3. Come usare IXIARO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IXIARO
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È IXIARO E A CHE COSA SERVE

Che cos'è IXIARO

IXIARO è un vaccino che agisce contro il virus dell'encefalite giapponese.

Il vaccino stimola l'organismo a sviluppare una protezione (anticorpi) nei confronti di questa malattia.

Per che cosa si usa IXIARO?

IXIARO è indicato nella prevenzione dell'encefalite giapponese. Il virus dell'encefalite giapponese (JEV) si trova prevalentemente in Asia e si trasmette all'uomo tramite zanzare che hanno punto un animale infetto (ad es. maiali). In molti soggetti l'infezione dà luogo a sintomi lievi o è asintomatica. Nelle persone che sviluppano una forma grave della malattia, l'encefalite giapponese esordisce come una sindrome simil-influenzale, con febbre, brividi, stanchezza, cefalea, nausea e vomito. Nel primo stadio della malattia il paziente può anche mostrare confusione e agitazione.

IXIARO deve essere somministrato agli adulti (a partire dai 18 anni di età).

2. PRIMA DI USARE IXIARO

IXIARO NON deve essere utilizzato in caso di:

- soggetti allergici (ipersensibili) al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti di IXIARO. Per il principio attivo e l'elenco completo degli eccipienti, si rimanda alla fine del foglio illustrativo (paragrafo 6 "Altre informazioni");
- reazione allergica successiva alla somministrazione della prima dose di IXIARO. Tra i segni di reazione allergica rientrano: eruzioni pruriginose, difficoltà di respirazione e gonfiore del viso e della lingua;
- febbre alta; in tal caso, il medico posticiperà la vaccinazione.

Attenzione all'uso di IXIARO

IXIARO non deve essere somministrato in vena o arteria.

L'immunizzazione primaria deve essere completata almeno una settimana prima dell'eventuale esposizione al virus dell'encefalite giapponese.

Si raccomanda d'informare il medico in caso di:

- problemi di salute, di qualsiasi genere, avuti in passato successivamente alla somministrazione di un vaccino;
- altre allergie note;
- disturbo della coagulazione (una malattia che provoca fenomeni emorragici anomali) o di diminuzione delle piastrine del sangue, una condizione che aumenta il rischio di emorragia o ecchimosi (trombocitopenia);
- età **inferiore a 18 anni**. Dal momento che IXIARO non è stato testato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni, l'uso del vaccino in questo gruppo di età non è raccomandato;
- sistema immunitario non funzionante in maniera adeguata (immunodeficienza) o di assunzione di medicinali che incidono sulla funzionalità del sistema immunitario (per es., un medicinale chiamato cortisone o farmaci antitumorali).

Il medico esaminerà insieme al paziente gli eventuali rischi e benefici derivanti dalla somministrazione di IXIARO.

Notare che:

- IXIARO non può causare le malattie dalle quali protegge;
- IXIARO non previene le infezioni provocate da virus diversi dal virus dell'encefalite giapponese;
- anche dopo la vaccinazione con IXIARO, si raccomanda di adottare le precauzioni necessarie per limitare le punture di zanzare (uso di indumenti adeguati, uso di repellenti, uso di zanzariere).

Uso di altri medicinali o vaccini

Uno studio condotto sull'uomo per valutare l'efficacia e la sicurezza del medicinale (studio clinico) ha mostrato che IXIARO può essere somministrato in concomitanza con il vaccino dell'epatite A.

Si raccomanda di informare il medico, qualora si stia assumendo o si abbia assunto di recente qualsiasi altro medicinale, anche senza prescrizione medica, o se ci si è sottoposti ad altra vaccinazione negli ultimi tempi.

Gravidanza e allattamento

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

L'utilizzo di IXIARO in gravidanza e durante l'allattamento deve essere evitato in via precauzionale.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

3. COME USARE IXIARO

Dosaggio negli adulti

Vengono somministrate 2 dosi di vaccino in totale:

- una prima dose mediante iniezione il giorno 0
- una seconda dose almeno 28 giorni dopo la prima iniezione (giorno 28 o successivi).

È importante portare a compimento il ciclo vaccinale di due iniezioni. Si raccomanda di somministrare la seconda iniezione almeno 1 settimana prima di esporsi al rischio di contrarre il virus dell'encefalite giapponese. In caso contrario, la protezione contro l'infezione potrebbe essere soltanto parziale.

Somministrazione

IXIARO viene somministrato da un medico o un infermiere tramite iniezione nel muscolo del braccio (muscolo deltoide). IXIARO non dev'essere iniettato in un vaso sanguigno. Nell'eventualità in cui il paziente soffra di un disturbo della coagulazione, il medico curante potrebbe decidere di somministrare il vaccino sotto la cute (via sottocutanea).

In caso di qualsiasi ulteriore dubbio in merito all'uso del vaccino, si rivolga al medico o al farmacista.

Se si dimentica di assumere IXIARO

Nel caso in cui si salti un'iniezione programmata, si raccomanda di rivolgersi al medico trattante e prenotare un secondo appuntamento.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, IXIARO può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata così definita:

<i>Molto comuni</i>	oltre 1 soggetto su 10 trattati
<i>Comuni</i>	da 1 fino a 10 soggetti su 100 trattati
<i>Non comuni</i>	da 1 fino a 10 soggetti su 1 000 trattati
<i>Rari</i>	da 1 fino a 10 soggetti su 10 000 trattati
<i>Molto rari</i>	meno di 1 soggetto su 10 000 trattati
<i>Non noti</i>	non è possibile calcolarne la frequenza sulla base dei dati disponibili

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati osservati nel corso di studi clinici. Tali reazioni si verificano solitamente entro i primi tre giorni dalla somministrazione del vaccino, sono in genere di grado lieve e scompaiono nel giro di qualche giorno.

Molto comuni:

- cefalea
- dolori muscolari
- reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (dolore, tensione)

Comuni:

- nausea
- eruzione cutanea
- stanchezza
- sindrome simil-influenzale
- febbre
- reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (arrossamento, indurimento, gonfiore, prurito)

Non comuni:

- risultati anomali degli esami di laboratorio per il fegato
- emicrania (mal di testa pulsante spesso accompagnato da nausea e vomito e sensibilità alla luce)
- capogiri
- vertigini
- dolore localizzato alla gola e alla laringe
- diarrea
- vomito
- naso e gola infiammati
- scolo nasale o naso chiuso
- brividi
- reazioni in corrispondenza del sito di iniezione (ecchimosi, emorragia)

Rare:

- infiammazione dei linfonodi, prurito

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si osserva la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, si raccomanda di informarne il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE IXIARO

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non somministrare IXIARO dopo la data di scadenza, riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel dato mese.
- Conservare in frigorifero (2°C-8°C).
- Non congelare. Se il vaccino è stato congelato, non deve essere utilizzato.
- Conservare nella confezione originale per tenere il prodotto al riparo dalla luce.
- Il prodotto non utilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità delle disposizioni locali.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene IXIARO

1 dose (0,5 ml) di IXIARO contiene:

ceppo SA₁₄14-2 del virus dell'encefalite giapponese (inattivato)^{1,2} 6 microgrammi³
corrispondenti a una potenza di ≤ 460 ng ED₅₀

¹ coltivato su cellule Vero

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

³ contenuto proteico totale

Questo vaccino contiene idrossido di alluminio come adiuvante.

Gli altri eccipienti sono: cloruro di sodio, potassio diidrogeno fosfato, disodio idrogeno fosfato, acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di IXIARO e contenuto della confezione

IXIARO è una sospensione iniettabile (0,5 ml in una siringa di vetro con o senza ago separato, confezione da 1).

IXIARO è una sospensione sterile bianca e lievemente opalescente, che diviene omogenea dopo essere stata agitata.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Intercell AG

Campus Vienna Biocenter 3

A-1030 Vienna

Austria

Produttore:

Intercell Biomedical Ltd.

Oakbank Park Road,

Livingston EH53 0GT, Scotland,

Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tél/Tel: +44 (0) 845 745 1500

България/Bulgaria

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Тел.: +44 (0) 845 745 1500

Česká republika/Czech Republic

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Danmark

Crucell | SBL Vaccines
Tlf: + 46 (0)8 735 10 00

Deutschland

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co.
KG
Emil -von-Behring-Str. 76
D-35041 Marburg
Tel: +49 (0) 6421 39-15

Eesti/Estonia

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Ελλάδα/Greece

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Τηλ: +44 (0) 845 745 1500

España/Spain

Novartis Vaccines and Diagnostics, S.L.
B-58564808
Gran Vía de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
10, rue Chevreul
F-92150 Suresnes
Tél: +33 1 4138 7400

Ireland

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Ísland/Iceland

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Sími: +44 (0) 845 745 1500

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tél/Tel: +44 (0) 845 745 1500

Magyarország/Hungary

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tél/Tel: +44 (0) 845 745 1500

Malta

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel.: +44 (0) 845 745 1500

Nederland

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Norge/Norway

Crucell | SBL Vaccines
Tlf: + 46 (0)8 735 10 00

Österreich/Austria

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
A-1235 Wien
Tel: +43 186 6570

Polska/Poland

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Portugal

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

România

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Slovenija/Slovenia

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Slovenská republika/Slovakia

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Italia

Novartis Vaccines and Diagnostics Srl
Via Fiorentina 1
I-53100 Siena
Tel: 8000 16888 (+39 0577 243111)

Κύπρος/Cyprus

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Τηλ: +44 (0) 845 745 1500

Latvija/Latvia

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Lietuva/Lithuania

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Suomi/Finland

Crucell | SBL Vaccines
Puh/Tel: + 46 (0) 8 735 10 00

Sverige/Sweden Crucell |

SBL Vaccines Gunnar
Asplunds Allé 16
S-171 63 Solna
Tel: + 46 (0)8 735 10 00

United Kingdom

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd
Gaskill Road Speke
Liverpool L24 9GR
Tel: +44 (0) 845 745 1500

Ultima approvazione del presente foglio illustrativo: 2/4/2009

3UHJJR (XUR)

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente a medici od operatori sanitari:

Per ottenere una soluzione omogenea il vaccino deve essere agitato a lungo prima della somministrazione. La siringa preriempita è unicamente per uso singolo e non deve essere usata per più di una persona. Deve essere somministrato l'intero contenuto di una siringa.