

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:
Cepa SA₁₄-14-2 (inactivada) del virus de la encefalitis japonesa^{1,2} 6 µg³
equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀

¹ producida en células Vero

² adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado

³ contenido total de proteínas

0,25 miligramos Al³⁺

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
Líquido transparente con un precipitado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

IXIARO está indicado para la inmunización activa contra la encefalitis japonesa en los adultos.

Debería considerarse el uso de IXIARO en las personas con riesgo de exposición asociado a viajes o a su profesión.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario:

Primera dosis el día 0.

Segunda dosis: 28 días después de la primera dosis.

Se recomienda que las personas vacunadas, que han recibido la primera dosis de IXIARO, completen el programa de vacunación primario, de dos dosis, con IXIARO.

Si no se finaliza la inmunización primaria de dos inyecciones, tal vez no se consiga una protección completa contra la enfermedad. Hay datos que indican que una segunda inyección, administrada hasta 11 meses después de la primera dosis, produce tasas elevadas de seroconversión (ver sección 5.1).

Dosis de recuerdo

Debe administrarse una dosis de recuerdo (tercera dosis) durante el segundo año (es decir, después de 12 a 24 meses) después de la inmunización primaria recomendada, antes de la posible reexposición al virus de la encefalitis japonesa. Las personas con un riesgo continuado de contraer la encefalitis japonesa (personal de laboratorio o personas que residen en las regiones endémicas) deben recibir una dosis de recuerdo 12 meses después de la inmunización primaria (ver sección 5.1). No se dispone de información acerca de la necesidad de más dosis de recuerdo.

Uso pediátrico

IXIARO no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. Nunca debe inyectarse por vía intravascular.

En casos excepcionales, IXIARO puede administrarse también por vía subcutánea a los pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos, ya que puede producirse sangrado después de la administración intramuscular. La administración subcutánea podría ocasionar una respuesta subóptima a la vacuna (ver sección 4.4). No obstante, hay que señalar que no existen datos de eficacia clínica que apoyen la administración por vía subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o los residuos (como sulfato de protamina). Las personas que muestren reacciones de hipersensibilidad después de recibir la primera dosis de la vacuna no deberían recibir la segunda.

La administración debe posponerse en personas con trastornos febriles agudos intensos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, debe disponerse siempre de tratamiento y supervisión médicos adecuados para tratar los casos raros de reacciones anafilácticas que puedan producirse tras la administración de la vacuna.

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar IXIARO por vía intravascular.

Como sucede con cualquier otra vacuna, la vacunación con IXIARO puede no conferir protección en todos los casos.

IXIARO no protegerá frente a la encefalitis causada por otros microorganismos.

Al igual que otras inyecciones intramusculares, esta vacuna no debe administrarse por vía intramuscular a personas con trombocitopenia, hemofilia u otros trastornos hemorrágicos (ver sección 4.2).

Se ha observado una tasa de seroconversión del 29,4 % diez días después de la primera vacunación y del 97,3 % una semana después de la segunda. Por consiguiente, la primovacunación debe haberse completado al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ).

La protección contra la encefalitis japonesa no está asegurada hasta que se haya recibido la segunda dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha evaluado en un estudio clínico la administración concomitante de IXIARO y una vacuna inactivada contra la hepatitis A. No se observó ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) ni a la vacuna contra el virus de la hepatitis A (VHA), respectivamente. Se demostró que la administración concomitante de IXIARO y una vacuna contra la hepatitis A no era inferior a las vacunas por separado en cuanto a la media geométrica de títulos (MGT) de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ y anticuerpos anti-VHA y en cuanto a las tasas de seroconversión (ver sección 5.1).

No se apreció un aumento estadísticamente significativo de las tasas de reacciones adversas sistémicas o en el lugar de la inyección entre los sujetos que recibieron de forma concomitante IXIARO y la vacuna contra la hepatitis A en comparación con los que recibieron sólo IXIARO o sólo la vacuna contra la hepatitis A.

Puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria suficiente en los pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de IXIARO en mujeres embarazadas o en período de lactancia. En estudios realizados en animales, se han obtenido resultados de dudosa relevancia clínica (ver sección 5.3). Como medida de precaución, debería evitarse el uso de IXIARO durante el embarazo o en período de lactancia.

Lactancia

Se desconoce si IXIARO se excreta en la leche materna.

No parece previsible que produzca efectos sobre el niño de pecho, dado que la exposición sistémica a IXIARO de las mujeres que amamantan es insignificante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de IXIARO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de la vacuna se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos controlados y no controlados, en los que 4.043 adultos sanos recibieron IXIARO.

Cabe esperar que aproximadamente el 40% de los sujetos tratados sufra reacciones adversas. Generalmente ocurren en los tres días siguientes a la vacunación, suelen ser leves y desaparecen al cabo de unos días. No se ha observado ningún aumento del número de reacciones adversas entre la administración de la primera y de la segunda dosis o después de una dosis de recuerdo.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor de cabeza y mialgia, que afectaron aproximadamente al 20 % y al 13 % de los sujetos, respectivamente.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con los siguientes intervalos de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: de $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: nasofaringitis, rinitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Raras: trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: migraña, mareo

Raras: parestesia, neuritis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo

Trastornos cardiacos

Raras: palpitaciones, taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: exantema, prurito

Raras: urticaria, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética

Raras: dolor en una extremidad, artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: lugar de la inyección: dolor, hipersensibilidad

Frecuentes: cansancio, síntomas pseudogripales, pirexia, lugar de la inyección: eritema, endurecimiento, tumefacción, prurito

Poco frecuentes: escalofríos, malestar general, lugar de la inyección: hematoma

Raras: edema periférico

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la encefalitis. Código ATC: J07BA02

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las vacunas contra la encefalitis japonesa (EJ) no se conoce bien. Los estudios realizados en animales han demostrado que la vacuna provoca que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra el virus de la encefalitis japonesa que en la mayoría de los casos confieren protección. Se han realizado estudios de provocación en ratones tratados con antisuero humano IXIARO. Estos estudios mostraron que casi todos los ratones que presentaban un título en la prueba de neutralización por reducción de placas de al menos 1:10 estaban protegidos frente al virus letal de la encefalitis japonesa.

Ensayos clínicos

No se ha realizado ningún ensayo de eficacia prospectivo. La inmunogenicidad de IXIARO se ha estudiado en aproximadamente 2.228 sujetos adultos sanos que participaron en siete estudios clínicos aleatorizados y controlados, y en tres estudios no controlados.

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó en un estudio clínico multicéntrico en fase 3, aleatorizado, con control activo y enmascarado para el observador, en el que participaron 867 varones y mujeres sanos que recibieron IXIARO o la vacuna contra el VEJ aprobada en los Estados Unidos JE-VAX (administrados mediante inyección subcutánea según un calendario de 0, 7 y 28 días). Los dos criterios principales de valoración fueron la tasa de seroconversión (título de anticuerpos anti-VEJ \geq 1:10) y la media geométrica de los títulos (MGT) el día 56, determinados mediante una prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) realizada a toda la población del estudio.

El día 56, la proporción de sujetos con seroconversión era similar en ambos grupos de tratamiento (96,4 % con IXIARO frente al 93,8 % con JE-VAX, respectivamente). La MGT aumentó el día 56 a 243,6 con IXIARO y a 102,0 con JE-VAX, respectivamente. Las respuestas inmunitarias conseguidas con IXIARO no fueron inferiores a las inducidas por JE-VAX (tabla 1).

Tabla 1: Tasas de seroconversión y media geométrica de los títulos de IXIARO y JE-VAX en la población por protocolo. Los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el VEJ se midieron frente a la cepa SA₁₄-14-2 del VEJ.

Tasa de seroconversión		
Punto temporal	IXIARO N = 365 % (n)	JE-VAX N = 370 % (n)
Visita 0 (selección)	0	0
Visita 3 (día 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visita 4 (día 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Media geométrica de los títulos (mediante la prueba de neutralización por reducción de placas)		
Punto temporal	IXIARO N = 365 MGT (n)	JE-VAX N = 370 MGT (n)
Visita 0 (selección)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visita 3 (día 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visita 4 (día 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

El efecto de la edad en la respuesta inmunitaria a IXIARO y a JE-VAX fue uno de los criterios de valoración secundarios evaluados en este estudio con control activo, en el que se compararon sujetos mayores de 50 años (N = 262, edad media de 59,8 años) con sujetos menores de 50 años (N = 605, edad media de 33,9 años).

No se observó ninguna diferencia significativa entre las tasas de seroconversión con IXIARO y JE-VAX en los sujetos menores de 50 años frente a aquellos de edad ≥ 50 años el día 28 ni el día 56 después de la vacunación. Las medias geométricas de los títulos fueron significativamente mayores el día 28 en los sujetos menores de 50 años que en los de edad ≥ 50 años en el grupo de JE-VAX (80,90 frente a 45,90; $p = 0,0236$), pero no se observó ninguna diferencia significativa el día 56 en ese grupo de tratamiento. Tampoco se observó ningún efecto significativo de la edad en la media geométrica de los títulos en el grupo que recibió IXIARO. No se apreciaron diferencias significativas entre las tasas de seroconversión en los sujetos menores de 50 años frente a los sujetos con ≥ 50 años de edad el día 28 ni el día 56 en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Persistencia de los anticuerpos

Se evaluó la persistencia de los anticuerpos en un estudio clínico de seguimiento, de fase III, no controlado, en el que participaron sujetos que habían completado dos estudios fundamentales y que recibieron por lo menos una dosis de IXIARO. Se evaluó la inmunogenicidad a largo plazo de IXIARO en un subgrupo de 181 sujetos, hasta el 24^o mes (población por intención de tratar (IT)) y en 152 sujetos hasta el 36^o mes después de la primera vacunación con IXIARO.

Las tasas de sujetos con PRNT₅₀ $\geq 1:10$ y los valores de la MGT en los meses 2, 6, 12, 24 y 36 se presentan en la tabla 2, correspondientes a la población IT.

Tabla 2: Tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y las medias geométricas de los títulos (MGT), 2, 6 y 12 meses después de la vacunación con IXIARO (población IT).

Tiempo	Tasa de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$		MGT	
	% (n/N)	Intervalo de confianza del 95%	MGT (N)	Intervalo de confianza del 95%
2° mes	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
6° mes	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
12° mes	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
24° mes	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
36° mes	84,9 (129/152)	[78,32, 89,70]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

El descenso observado en la MGT se corresponde con lo esperado y coincide con los datos de otras vacunas inactivadas contra la EJ.

En otro estudio abierto, de seguimiento, de fase III, se evaluó la persistencia de los anticuerpos hasta 24 meses después de la vacunación primaria. En este estudio de seguimiento se incluyó a un total de 116 sujetos que habían recibido el programa primario recomendado de IXIARO. Las tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ fueron del 82,8% (IC 95%: 74,9, 88,6; N = 116) en el 6° mes, y del 58,3% en el 12° mes (IC 95%: 49,1, 66,9; N = 115). En el 24° mes, el 48,3% (IC 95%: 39,4, 57,3; N = 116) de los sujetos que finalizaron la inmunización primaria recomendada tenía todavía títulos de $PRNT_{50} \geq 1:10$. La MGT en estos sujetos fue de 16,2 (IC 95%: 13,8, 19,0) en el 24° mes.

Inmunización de recuerdo

En un estudio no controlado, abierto, de fase III, se administró una dosis única de recuerdo de 6 μ g, 15 meses después de la inmunización primaria. Los 198 sujetos tratados fueron incluidos en las poblaciones IT y de seguridad.

Las tasas de los sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y MGT con el tiempo se presentan a continuación, en la tabla 3:

Tabla 3. Tasas de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$ y MGT antes, y 1, 6 y 12 meses después de una dosis única de recuerdo de 6 μ g administrada a los sujetos 15 meses después de la inmunización primaria recomendada con IXIARO (población IT).

	Tasa de sujetos con $PRNT_{50} \geq 1:10$		MGT	
		IC 95%		IC 95%
Antes del recuerdo, día 0 (n = 198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Día 28 (n = 198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
6° mes (n = 197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
12° mes (n = 194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Inmunización primaria incompleta

En el estudio en el que se investigó la persistencia de la inmunidad después de diferentes pautas de inmunización se evaluó también la inmunogenicidad de las dosis de recuerdo (2 x 6 μ g: N = 116, 1 x 12 μ g: N = 116 ó 1 x 6 μ g: N = 117). Se administró una dosis única de recuerdo de 6 μ g, 11 ó 23 meses después de la primera dosis a los sujetos, que se determinó que eran seronegativos (títulos de $PRNT_{50} < 1:10$), 6 ó 12 meses después de la inmunización primaria. Los resultados indican que la segunda inyección de la serie de inmunización primaria se puede administrar hasta 11 meses después de la primera dosis. Las respuestas inmunitarias a dosis posteriores en diferentes tiempos después de la inmunización primaria completa o incompleta se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. TSC y MGT, cuatro semanas después de una dosis única de recuerdo de 6 µg administrada a sujetos con un PRNT₅₀ <1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 significa que un sujeto ya no está seroprotegido), 11 ó 23 meses después de la inmunización primaria recomendada (2 x 6 µg) o la inmunización primaria incompleta (1 x 6 µg) con IXIARO (población IT).

	(n / N)	SCR	GMT	[IC 95%]
Recuerdo después de la inmunización primaria recomendada (2 x 6 µg)				
Recuerdo a los 11 meses	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7; 1198,2]
Recuerdo a los 23 meses	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7;4384]
Segunda dosis después de la inmunización primaria incompleta (1 x 6 µg)				
Segunda dosis a los 11 meses	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3; 692,3]
Segunda dosis a los 23 meses	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2; 3702,9]

Uso concomitante

El uso concomitante de IXIARO con una vacuna inactivada contra el virus de la hepatitis A (VHA) (HAVRIX 1440) se ha evaluado en un ensayo clínico. No se observó interferencia alguna en la respuesta inmunitaria al VEJ y al VHA, respectivamente. Se demostró que la administración concomitante de IXIARO y una vacuna inactivada contra la hepatitis A no era inferior a las vacunas por separado en cuanto a la MGT de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ y anticuerpos anti-VHA y en cuanto a las tasas de seroconversión de ambos tipos de anticuerpos (ver la tabla 5).

Tabla 5: Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ el día 56 y tasas de seroconversión y media geométrica de los títulos de anticuerpos anti-VHA el día 28 en la población por protocolo.

Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes anti-VEJ el día 56			
	% con TSC	MGT	IC del 95 %
Grupo C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7, 261,2]
Grupo A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9, 249,8]
Tasas de seroconversión y media geométrica de títulos de anticuerpos anti-VHA el día 28			
	% con TSC	MGT	IC del 95 %
Grupo C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7, 202,3]
Grupo B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4, 168,2]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no es necesaria en el caso de las vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se dispone de pocos datos sobre la toxicidad no clínica.

En un estudio de toxicidad reproductiva, y prenatal y postnatal, no se detectaron efectos relacionados con la vacuna en la reproducción, el peso fetal, la supervivencia ni el desarrollo de las crías. No obstante, se observó osificación incompleta de algunas partes del esqueleto en el grupo que recibió 2 dosis, pero no en el

grupo que recibió 3 dosis. Actualmente resulta difícil explicar si este fenómeno está o no relacionado con el tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Suero salino con tampón fosfato formado por:

Cloruro sódico

Dihidrógeno fosfato de potasio

Hidrógeno fosfato disódico

Agua para preparaciones inyectables

Para consultar los adyuvantes ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo). Envase con una jeringa, con o sin aguja aparte.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

No utilizar si la lámina del blister no está intacta o si el envase está dañado.

Durante el período de conservación, puede que se forme un ligero depósito blanco con un sobrenadante incoloro y transparente.

La jeringa precargada está lista para utilizar. Si no se suministra una aguja, utilice una aguja estéril. Para conectar una aguja Luer, retire el tapón de la punta de la jeringa, girándolo con cuidado. **No trate de arrancar o tirar de la punta, ya que la aguja puede dañarse.**

Agite antes de usar. Es necesario agitar bien la vacuna justo antes de su administración para mantener la suspensión. Debe administrarse la dosis completa recomendada de la vacuna.

Antes de agitarlo, IXIARO puede tener el aspecto de un líquido transparente con un precipitado blanco.

Después de agitar bien, forma una suspensión líquida blanca y turbia. La vacuna debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambios de color. Deseche el producto si presenta partículas o cambios de color o si la jeringa presenta daños físicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Viena
Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

31/03/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Reino Unido

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Reino Unido

Liberación oficial de los lotes: de conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

En el prospecto del medicamento debe constar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación de ese lote concreto.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El titular de la autorización de comercialización debe asegurarse de que el sistema de farmacovigilancia, tal como se describe en la versión 7.0 (de 14 de Mayo de 2009) presentada en el Módulo 1.8.1. de la solicitud de autorización de comercialización, esté implantado y en funcionamiento antes y durante la comercialización del producto.

Plan de Gestión de Riesgos

El titular de la autorización de comercialización se compromete a efectuar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal como se acordó en la versión 1.4 (de 18 de Mayo de 2009) del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2 de la solicitud de autorización de comercialización y cualquier otra actualización del PGR acordada por el CHMP.

Siguiendo la Directriz sobre los Sistemas de Gestión del Riesgo del CHMP para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado deberá presentarse al mismo tiempo que el siguiente Informe Periódico Actualizado sobre Seguridad.

Además, deberá presentarse un PGR actualizado:

- cuando se reciba nueva información que podría afectar a las actuales Especificaciones de Seguridad, Plan de Farmacovigilancia o actividades de minimización del riesgo;
- en los 60 días siguientes a haber tenido lugar un acontecimiento importante en materia de farmacovigilancia o minimización del riesgo;
- a petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de cartón

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:
6 microgramos (contenido total de proteínas, equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀) de la cepa SA₁₄₋₁₄₋₂ inactivada del virus de la encefalitis japonesa (producida en células Vero) adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado (aproximadamente 0,25 mg Al).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Solución con tampón fosfato constituida por cloruro sódico, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato disódico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable.
Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada.
Dosis única de 0,5 ml en una jeringa precargada + 1 aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular (IM).
Agitar para obtener una suspensión uniforme.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Debe evitarse la inyección intravascular.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Lámina del blister

Lámina blanca sin ninguna información impresa.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Etiqueta de la jeringa precargada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IXIARO suspensión inyectable
Vacuna contra la encefalitis japonesa
Vía intramuscular (IM).

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis, 0,5 ml

6. OTROS

Conservar en nevera
No congelar

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

IXIARO suspensión inyectable

Vacuna contra la encefalitis japonesa (inactivada, adsorbida)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir esta vacuna.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es IXIARO y para qué se utiliza
2. Antes de recibir IXIARO
3. Cómo se administra IXIARO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IXIARO
6. Información adicional

1. QUÉ ES IXIARO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

¿Qué es IXIARO?

IXIARO es una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa.

La vacuna consigue que el organismo cree su propia protección (anticuerpos) contra esta enfermedad.

¿Para qué se utiliza IXIARO?

IXIARO está indicado para prevenir la infección por el virus de la encefalitis japonesa (VEJ). Este virus se encuentra principalmente en Asia y se transmite al ser humano a través de mosquitos que han picado a un animal infectado (por ejemplo, un cerdo). Muchas personas infectadas presentan síntomas leves o no tienen síntomas. En las personas que contraen una forma grave de la enfermedad, la EJ suele empezar de forma parecida a la gripe, con fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. En las fases iniciales aparecen también confusión y agitación.

IXIARO debe administrarse a adultos (18 o más años de edad).

2. ANTES DE RECIBIR IXIARO

NO debe recibir IXIARO

- si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de IXIARO. El principio activo y los demás componentes se indican al final del prospecto (ver sección 6, «Información adicional»);
- si ha experimentado una reacción alérgica después de recibir una dosis anterior de IXIARO. Los síntomas de una reacción alérgica pueden consistir en una erupción cutánea con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara y la lengua.
- si tiene una enfermedad que cursa con fiebre alta. En este caso, su médico pospondrá la vacunación.

Tenga especial cuidado con IXIARO

IXIARO no debe inyectarse en un vaso sanguíneo.

La primovacunación debe completarse al menos una semana antes de la posible exposición al VEJ.

Informe a su médico:

- si ha experimentado algún problema de salud después de la administración de alguna vacuna anterior;
- si tiene alguna otra alergia conocida;

- si sufre un trastorno hemorrágico (enfermedad que le haga sangrar más de lo normal) o presenta una disminución de las plaquetas sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de hemorragia o de hematomas (trombocitopenia);
- si tiene **menos de 18 años** de edad. Dado que IXIARO no se ha probado en personas menores de 18 años, no se recomienda su uso en este grupo;
- si su sistema inmunitario no funciona correctamente (inmunodeficiencia) o si está tomando medicamentos que afectan a su sistema inmunitario (como un medicamento llamado cortisona o medicamentos para el cáncer).

Su médico le explicará los posibles riesgos y beneficios de recibir IXIARO.

Tenga en cuenta lo siguiente:

- IXIARO no puede causar la enfermedad frente a la que protege.
- IXIARO no evitará infecciones causadas por otros virus distintos al de la encefalitis japonesa.
- Debe tomar las precauciones necesarias para evitar picaduras de mosquitos (uso de prendas adecuadas, repelentes, mosquiteras) incluso después de haberse vacunado con IXIARO.

Uso de otros medicamentos o vacunas

Un estudio realizado en seres humanos para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos (ensayo clínico) ha demostrado que IXIARO puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis A.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si ha recibido recientemente alguna otra vacuna.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de IXIARO en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Como medida de precaución, IXIARO no debería utilizarse durante el embarazo o la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de IXIARO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. CÓMO SE ADMINISTRA IXIARO

Posología para adultos

Recibirá un total de 2 inyecciones:

- La primera inyección, el día 0
- La segunda inyección, 28 días después de la primera (día 28).

Asegúrese de finalizar el programa completo de vacunación de 2 inyecciones. La segunda inyección deberá administrarse al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa. De lo contrario, podría no quedar totalmente protegido frente a la enfermedad.

Puede administrarse una dosis de recuerdo durante el segundo año (es decir, 12 a 24 meses después) después de la primera dosis de la inmunización primaria recomendada. Su médico decidirá acerca del requisito del recuerdo.

Administración

El médico o una enfermera le inyectarán IXIARO en el músculo del brazo (deltoides). IXIARO no debe inyectarse en un vaso sanguíneo. En caso de que sufra un trastorno hemorrágico, es posible que su médico decida administrarle la vacuna por debajo de la piel (vía subcutánea).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si olvida una de las inyecciones de IXIARO

Si se salta una de las inyecciones programadas, consulte a su médico y pida otra cita para la segunda inyección. Sin la segunda inyección, no estará completamente protegido contra la enfermedad. Hay información de que la segunda inyección puede administrarse hasta 11 meses después de la primera.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, IXIARO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación se definen las frecuencias de los efectos adversos:

<i>Muy frecuentes</i>	afectan a más de uno de cada diez usuarios
<i>Frecuentes</i>	afectan a entre uno y diez de cada 100 usuarios
<i>Poco frecuentes</i>	afectan a entre uno y diez de cada 1.000 usuarios
<i>Raros</i>	afectan a entre uno y diez de cada 10.000 usuarios
<i>Muy raros</i>	afectan a menos de uno de cada 10.000 usuarios
<i>Desconocidos</i>	La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Durante los ensayos clínicos se han observado la mayoría de los siguientes efectos adversos, que suelen producirse en los tres días siguientes a la vacunación, son por lo general leves y desaparecen al cabo de unos días.

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza
- dolor muscular
- cansancio
- reacciones en el lugar de la inyección (dolor, hipersensibilidad)

Frecuentes:

- fatiga
- náuseas
- enfermedad parecida a la gripe
- fiebre
- reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, endurecimiento, hinchazón, picor)

Poco frecuentes:

- vómitos
- erupción cutánea
- cambios en los ganglios linfáticos
- migraña (dolor de cabeza palpitante, a menudo acompañado de náuseas y vómitos y sensibilidad a la luz)
- mareo
- vértigo (sensación de que todo da vueltas)
- diarrea
- dolor abdominal
- picor
- escalofríos
- moqueo o congestión nasal
- inflamación de la nariz y la garganta
- sensación de malestar general
- rigidez musculoesquelética
- reacciones en el lugar de la inyección (sangrado, hematoma)
- resultados anormales de las pruebas del hígado

Raros:

- palpitaciones
- ritmo del corazón rápido
- dificultad para respirar
- sensación anormal en la piel
- ronchas
- enrojecimiento de la piel
- dolor en las piernas o los brazos
- dolor de las articulaciones
- deficiencia de plaquetas
- inflamación de los nervios
- hinchazón de los pies, las piernas y los tobillos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE IXIARO

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice IXIARO después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C).
- No congelar. Si la vacuna se ha congelado, no debe utilizarse.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de IXIARO

Una dosis (0,5 ml) de IXIARO contiene:
6 microgramos³ de la cepa SA₁₄14-2 (inactivada) del virus de la encefalitis japonesa^{1,2}
equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀

¹ producida en células Vero

² adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado 0,25 miligramos Al³⁺

³ contenido total de proteínas

El hidróxido de aluminio se añade a esta vacuna como adyuvante.

Los demás componentes son: cloruro sódico, dihidrógeno fosfato de potasio, hidrógeno fosfato disódico, agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

IXIARO es una suspensión inyectable (0,5 ml en una jeringa de vidrio con o sin aguja suministrada por separado, envase con 1 jeringa).

IXIARO es una suspensión estéril de color blanco o ligeramente lechoso que se vuelve homogénea cuando se agita.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Viena
Austria

Responsable de la fabricación:

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG, Escocia
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

SBL Vaccin AB
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

Luxembourg/Luxemburg

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

SBL Vaccin AB
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

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

Italia

Novartis Vaccines and Diagnostics Srl
Via Florentina 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

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

Suomi/Finland

SBL Vaccin AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 735 10 00

Sverige/Sweden

SBL Vaccin AB
SE-105 21 Stockholm
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

Este prospecto ha sido aprobado en 03/2010.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada exclusivamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

La vacuna debe agitarse bien antes de su administración para obtener una suspensión homogénea. La jeringa precargada es para un solo uso y no debe utilizarse para más de 1 persona. Se tiene que inyectar todo el contenido de la jeringa.