

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IXIARO suspension injectable
Vaccin de l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) d'IXIARO contient:

Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA ₁₄ -14-2 (inactivé) ^{1,2}	6 microgrammes ³
Activité correspondante	≤ 460 ng DE ₅₀

¹ Produite sur cellules Vero

² Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté

0,25 milligrammes Al³⁺

³ Contenu protéique total

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Liquide transparent avec un précipité blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IXIARO est indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois.

L'administration d'IXIARO doit être envisagée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant:

Première dose: jour 0.

Seconde dose: 28 jours après la première dose.

Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'IXIARO de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec Ixiaro.

Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primovaccination, une protection totale contre la maladie pourrait ne pas être obtenue. Certaines données montrent, après une seconde injection administrée jusqu'à 11 mois après la première, des taux élevés de séroconversion (voir section 5.1).

Dose de rappel (adultes)

Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée dans la deuxième année (c.-à-d. 12-24 mois) après la primo-immunisation recommandée, avant une exposition éventuelle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ). Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant dans une zone endémique) doivent recevoir une injection de rappel 12

mois après primo-immunisation (voir rubrique 5.1). Des données sur la nécessité de rappels ultérieurs ne sont pas disponibles.

Enfants et adolescents âgés de 3 à 18 ans

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :

Première dose : jour 0.

Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Enfants âgés de 2 mois à 3 ans

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,25 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :

Première dose : jour 0.

Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Voir la rubrique 6.6 pour les consignes de préparation de la dose de 0,25 ml pour les enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans.

Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'IXIARO de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec IXIARO.

Enfants âgés de moins de 2 mois

La sécurité et l'efficacité d'IXIARO chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dose de rappel (enfants et adolescents)

Les données relatives au moment de l'administration de la dose de rappel et à la réponse chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) ne sont pas disponibles.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Chez les nourrissons, la région antérolatérale de la cuisse peut être utilisée comme site d'injection. IXIARO ne doit jamais être injecté par voie intravasculaire.

Exceptionnellement, IXIARO peut également être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un risque d'hémorragies en raison de l'apparition possible d'un saignement lors de l'administration par voie intramusculaire. L'administration sous-cutanée peut entraîner une réponse insuffisante au vaccin (voir rubrique 4.4). Il convient toutefois de noter que l'on ne dispose pas de données d'efficacité clinique appuyant l'administration par voie sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus (sulfate de protamine, formaldéhyde, albumine sérique bovine, ADN de la cellule hôte, métabisulfite de sodium, protéine de la cellule hôte).

La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté des réactions d'hypersensibilité après l'administration de la première dose.

L'administration du vaccin doit être différée chez les patients présentant une affection fébrile aiguë sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance afin de traiter les rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin.

IXIARO ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Comme tous les vaccins, IXIARO peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.

IXIARO ne protège pas de l'encéphalite causée par d'autres micro-organismes.

Comme pour toute injection intramusculaire, ce vaccin ne doit pas être administré par voie intramusculaire chez les sujets présentant une thrombocytopénie, une hémophilie ou un risque d'hémorragies (voir rubrique 4.2).

Chez l'adulte, des taux de séroconversion de 29,4 % et 97,3 % ont été respectivement observés 10 jours après la première vaccination et une semaine après la seconde vaccination. Par conséquent, la primovaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ).

La protection contre l'encéphalite japonaise n'est pas assurée tant que la seconde dose n'a pas été administrée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration concomitante d'IXIARO et du vaccin inactivé contre l'hépatite A a été évaluée dans une étude clinique. Aucun impact sur la réponse immunitaire aux vaccins contre le VEJ et le virus de l'hépatite A (VHA), respectivement, n'a été observé. L'étude a montré que l'administration concomitante d'IXIARO et du vaccin contre l'hépatite A par rapport aux vaccins administrés seuls ne diminuait pas substantiellement la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps neutralisants anti-VEJ et d'anticorps anti-VHA, et le taux de séroconversion (voir rubrique 5.1).

Aucune augmentation statistiquement significative du taux d'effets indésirables systémiques ou au point d'injection n'a été observée entre le groupe de sujets ayant reçu de façon concomitante IXIARO et le vaccin contre l'hépatite A et le groupe de sujets ayant reçu uniquement IXIARO ou le vaccin contre l'hépatite A.

Une réponse immunitaire satisfaisante peut ne pas être obtenue chez les patients sous traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation d'IXIARO pendant la grossesse. Des données de pertinence clinique incertaine ont été obtenues dans des études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation d'IXIARO doit être évitée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si IXIARO est excrété dans le lait humain.

Aucun effet sur le nouveau-né/ le nourrisson allaité n'est anticipé, étant donné que l'exposition systémique de la femme allaitante à IXIARO est négligeable. Cependant, en l'absence de données et par mesure de précaution, l'utilisation d'IXIARO doit être évitée pendant l'allaitement.

Fécondité

Une étude menée chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets du vaccin sur la reproduction féminine, le poids fœtal, la survie et le développement de la descendance.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IXIARO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'IXIARO a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées menées sur 4 248 adultes sains (de pays non endémiques) et sur 1 371 enfants et adolescents (de pays endémiques).

Des effets indésirables systémiques ont été rapportés chez environ 40 % des sujets vaccinés et des réactions au niveau du site d'injection ont été rapportées chez environ 54 % des sujets vaccinés. Ils surviennent habituellement dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sont généralement légers et disparaissent

au bout de quelques jours. Aucune augmentation du nombre d'effets indésirables n'a été constatée entre l'administration de la première dose et l'administration de la seconde ou à la suite de la dose de rappel. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et les myalgies, observées chez environ 20 % et 13 % des sujets, respectivement.

Les effets indésirables sont énumérés selon les fréquences suivantes:

Très fréquents: $\geq 1/10$

Fréquents: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquents: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Rares: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Adultes et personnes âgées

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquents: lymphadénopathie

Rares: thrombocytopénie

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées

Peu fréquents: migraine, sensation vertigineuse

Rares: paresthésie, névrite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquents: vertiges

Affections cardiaques

Rares: palpitations, tachycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares: dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquents: nausées

Peu fréquents: vomissements, diarrhée, douleurs abdominales

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents: rash, prurit

Rares: urticaire, érythème

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquents: myalgie

Peu fréquents: raideur musculo-squelettique

Rares: douleurs aux extrémités, arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: douleur, sensibilité au site d'injection

Fréquents: fatigue, syndrome pseudo-grippal, pyrexie ; réactions au site d'injection, par ex., rougeur, induration, tuméfaction, prurit

Peu fréquents: frissons, malaise, hématome au site d'injection

Rares: œdème périphérique

Examens de laboratoire

Peu fréquents: élévation des enzymes hépatiques

Enfants et adolescents

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables observés chez les enfants (2 mois à < 3 ans) ayant reçu la dose de 0,25 ml et chez les enfants et adolescents (3 ans à < 18 ans) ayant reçu la dose de 0,5 ml.

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Fréquence des effets indésirables par dose (%)	
	0,25 ml N = 771	0,5 ml N = 540
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphadénopathie	0,1	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	8,2	2,0
Affections du système nerveux		
Céphalées	3,0	5,8
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	0,5	0,2
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	11,8	1,1
Vomissements	7,4	1,9
Nausées	4,0	1,3
Douleur abdominale	0,1	0,0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	6,4	0,9
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Myalgies	3,1	3,2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	28,9	11,3
Syndrome pseudo-grippal	11,2	3,0
Irritabilité	11,0	1,1
Fatigue	3,5	2,2
Rougeur au site d'injection	9,7	4,1
Douleur au point d'injection	6,3	12,2
Sensibilité au site d'injection	4,2	8,9
Gonflement au point d'injection	3,6	2,6
Induration au point d'injection	1,0	1,5
Démangeaisons au site d'injection	0,6	1,1
Investigations		
Enzymes hépatiques augmentées	0,5	0,2

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Population pédiatrique

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la population pédiatrique. L'administration, par inadvertance, d'une dose de 0,5 ml d'IXIARO chez des enfants âgés de 1 à 3 ans ne pose pas de problème de sécurité (voir rubrique 5.1.).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: vaccins contre l'encéphalite, code ATC: J07BA02

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des vaccins contre l'encéphalite japonaise (EJ) est mal connu. Des études menées chez l'animal ont montré que le vaccin stimule le système immunitaire et induit la production d'anticorps dirigés contre le VEJ, le plus souvent protecteurs. Des épreuves de provocation ont été réalisées chez des souris traitées par antisérums d'IXIARO humains. Ces études ont révélé que la quasi-totalité des souris chez qui le titre mesuré par test de neutralisation par réduction de plages (PRNT) était supérieur ou égal à 1:10 étaient protégées lors d'une infection d'épreuve létale par le virus de l'encéphalite japonaise.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité d'IXIARO n'a fait l'objet d'aucune étude prospective. L'immunogénicité d'IXIARO a été étudiée chez environ 2 480 adultes sains inclus dans six essais de phase III randomisés et contrôlés et trois essais de phase III non contrôlés, et chez environ 550 enfants inclus dans un essai de phase III randomisé et contrôlé et un essai de phase III non contrôlé.

Essai pivot d'immunogénicité (chez l'adulte)

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée dans un essai clinique de phase III multicentrique, randomisé, avec traitement de référence et à l'insu de l'investigateur, mené auprès de 867 sujets sains de sexe masculin et féminin recevant IXIARO ou le vaccin contre le VEJ homologué aux États-Unis, JE-VAX (administré les jours 0, 7 et 28 par injection sous-cutanée). Le critère d'évaluation principal était le taux de séroconversion (titre des anticorps anti-VEJ \geq 1:10) et la moyenne géométrique des titres (MGT) au jour 56, déterminée à l'aide d'un test de neutralisation par réduction de plages (PRNT) pour l'ensemble de la population de l'étude. Au jour 56, la proportion de sujets ayant présenté une séroconversion était similaire dans les deux bras de traitement (96,4 % contre 93,8 % pour IXIARO et JE-VAX, respectivement). Au jour 56, la MGT avait augmenté jusqu'à 243,6 pour IXIARO et 102,0 pour JE-VAX, respectivement. Les réponses immunitaires induites par IXIARO n'étaient pas substantiellement inférieures à celles induites par JE-VAX (tableau 2).

Tableau 2 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres associés à IXIARO et JE-VAX dans la population per protocole. Les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le VEJ ont été comparés à la souche SA₁₄-14-2 du VEJ.

Taux de séroconversion		
Date	IXIARO N=365 % (n)	JE-VAX N=370 % (n)
Visite 0 (sélection)	0	0
Visite 3 (jour 28)	54 (197)	86,8 (321)
Visite 4 (jour 56)	96,4 (352)	93,8 (347)
Moyenne géométrique des titres (par PRNT)		
Date	IXIARO N=365 MGT (n)	JE-VAX N=370 MGT (n)
Visite 0 (sélection)	5,0 (365)	5,0 (370)
Visite 3 (jour 28)	17,4 (363)	76,9 (367)
Visite 4 (jour 56)	243,6 (361)	102,0 (364)

Dans cette étude comparative avec traitement de référence, l'impact de l'âge sur la réponse immunitaire à IXIARO et JE-VAX a été évalué en tant que critère d'évaluation secondaire. Les sujets âgés de plus de 50 ans (N=262, âge moyen 59,8) ont été comparés à ceux âgés de moins de 50 ans (N=605, âge moyen 33,9). Aucune différence significative n'a été observée entre le taux de séroconversion associé à IXIARO et celui associé à JE-VAX chez les sujets de moins de 50 ans par rapport à ceux âgés de 50 ans et plus au jour 28 ou 56 après la vaccination. Au jour 28, la moyenne géométrique des titres était significativement plus élevée chez les sujets âgés de moins de 50 ans que chez ceux âgés de 50 ans et plus dans le bras JE-VAX (80,9 contre 45,9, p=0,0236). Toutefois, aucune différence significative n'a été observée au jour 56 dans ce groupe de traitement. Aucun effet significatif de l'âge sur la moyenne géométrique des titres n'a été observé dans le bras recevant IXIARO. En ce qui concerne les taux de séroconversion, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de sujets de moins de 50 ans et le groupe de sujets âgés de 50 ans et plus au jour 28 ou au jour 56 dans l'un ou l'autre des bras de traitement.

Persistence des anticorps (chez l'adulte)

La persistance des anticorps a été évaluée dans une étude de suivi de phase III non contrôlée menée chez des sujets ayant achevé deux études pivots et reçu au moins une dose d'IXIARO. L'immunogénicité à long terme d'IXIARO a été évaluée jusqu'au mois 24 dans un sous-groupe de 181 sujets (population en intention de traiter [ITT]) et chez 152 sujets jusqu'au mois 36 suivant la primovaccination.

Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants $\geq 1:10$ (PRNT₅₀) et la moyenne géométrique des titres aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 sont présentés dans le tableau 3 pour la population en intention de traiter.

Tableau 3 : Pourcentage de sujets avec titre en anticorps neutralisants $\geq 1:10$ (PRNT₅₀) et moyenne géométrique des titres (MGT) aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 après la vaccination par IXIARO (population ITT)

Date	Pourcentage de sujets avec titre $\geq 1:10$		MGT	
	% (n/N)	Intervalle de confiance 95%	MGT (N)	Intervalle de confiance 95%
Mois 2	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8 (181)	[268,8, 359,4]
Mois 6	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5 (181)	[70,9, 98,4]
Mois 12	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2 (181)	[34,4, 49,3]
Mois 24	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3 (181)	[36,7, 53,4]
Mois 36	84,9 (129/152)	[78,32, 89,70]	43,8 (152)	[36,5, 52,6]

La baisse de la MGT observée est celle attendue et comparable aux données observées avec d'autres vaccins inactivés contre l'EJ.

Une autre étude de suivi ouverte de phase III a évalué la persistance des anticorps jusqu'à 24 mois après la primovaccination. Un total de 116 sujets ayant reçu le schéma recommandé de primovaccination par IXIARO ont été inclus. Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisant $\geq 1:10$ était de 82,8% (IC 95%: 74,9, 88,6, N=116) au mois 6 et de 58,3% au mois 12 (IC 95%: 49,1, 66,9, N=115). Au mois 24, 48,3% (IC 95%: 39,4, 57,3, N=116) des sujets ayant terminé la primo-immunisation recommandée présentaient toujours des titres PRNT₅₀ $\geq 1:10$. La MGT de ces sujets s'élevait à 16,2 (IC95%: 13,8, 19,0) au mois 24.

Immunisation de rappel (chez l'adulte)

Dans une étude ouverte non contrôlée de phase III, une dose unique de rappel de 6 µg d'IXIARO a été administrée au mois 15 après la primo-immunisation. Tous les 198 sujets traités ont été inclus dans les populations ITT et de sécurité.

Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisant $\geq 1:10$ (PRNT₅₀) et la MGT en fonction du temps figurent au tableau 4 :

Tableau 4 : Pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants $\geq 1:10$ (PRNT₅₀) et MGT avant et aux mois 1, 6 et 12 après une dose unique de rappel de 6 μg administrée aux sujets 15 mois après la primo-immunisation par IXIARO recommandée (population ITT)

	Pourcentage de sujets avec un titre $\geq 1:10$		MGT	
		IC 95%		IC 95%
Avant rappel, jour 0 (n=198)	69,2%	[62,4%, 75,2%]	22,5	[19,0, 26,7]
Jour 28 (n=198)	100,0%	[98,1%, 100,0%]	900,1	[742,4, 1091,3]
Mois 6 (n=197)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	487,4	[390,7, 608,1]
Mois 12 (n=194)	98,5%	[95,6%, 99,5%]	361,4	[294,5, 443,5]

Primo-immunisation incomplète (chez l'adulte)

L'immunogénicité de doses de rappel a également été évaluée par une étude examinant la persistance de l'immunité à la suite de différents schémas de primo-immunisation (2x6 μg : N=116, 1x12 μg : N=116 ou 1x6 μg : N=117). Une dose unique de rappel de 6 μg était administrée 11 ou 23 mois après la première dose aux sujets avérés séronégatifs (titres PRNT₅₀ < 1:10) aux mois 6 et/ou 12 après la primo-immunisation. Les résultats indiquent que la deuxième injection de primo-immunisation peut s'administrer jusqu'à 11 mois après la première. Les réponses immunitaires à d'autres doses à des moments différents après la primo-immunisation complète ou incomplète figurent au tableau 5.

Tableau 5 : Taux de séroconversion (TSC) et MGT quatre semaines après une dose unique de rappel de 6 μg administrée à des sujets avec titre PRNT₅₀ < 1:10 (PRNT₅₀ < 1:10 signifie que le sujet n'est plus séroprotégé) au mois 11 ou 23 après la primo-immunisation par IXIARO recommandée (2x6 μg) ou incomplète (1x6 μg) (population ITT)

	(n / N)	TSC	MGT	[IC 95%]
Rappel après la primo-immunisation recommandée (2x6 μg)				
Rappel au mois 11	(17 / 17)	100 %	673,6	[378,7, 1198,2]
Rappel au mois 23	(27 / 27)	100 %	2536,7	[1467,7, 4384]
Deuxième dose après primo-immunisation incomplète (1x6 μg)				
Deuxième dose au mois 11	(99 / 100)	99 %	504,3	[367,3, 692,3]
Deuxième dose au mois 23	(5 / 5)	100 %	571,4	[88,2, 3702,9]

Administration concomitante (chez l'adulte)

L'administration concomitante d'IXIARO et du vaccin inactivé contre l'hépatite A (VHA) (HAVRIX 1440) a été étudiée dans un essai clinique. Aucun impact sur la réponse immunitaire au virus de l'EJ et au VHA, respectivement, n'a été observé. L'étude a montré que l'administration concomitante d'IXIARO et du vaccin inactivé contre l'hépatite A par rapport aux vaccins administrés seuls ne diminuait pas substantiellement la MGT d'anticorps neutralisants anti-VEJ et d'anticorps anti-VHA et le taux de séroconversion (TSC) associés à ces deux types d'anticorps (tableau 6).

Tableau 6 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ au jour 56 et taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-VHA au jour 28 dans la population per protocol

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ au jour 56			
	% avec un TSC	MGT	IC 95 %
Groupe C: IXIARO + HAVRIX1440	100,0	202,7	[153,7; 261,2]
Groupe A: IXIARO + Placebo	98,2	192,2	[147,9; 249,8]
Taux de séroconversion et titre moyen géométrique d'anticorps anti-VHA au jour 28			
	% avec un TSC	MGT	IC 95 %
Groupe C: IXIARO + HAVRIX 1440	100,0	150,0	[111,7; 202,3]
Groupe B: HAVRIX + Placebo	96,2	124,0	[91,4; 168,2]

Population pédiatrique

Dans une étude de phase II menée chez des enfants indiens sains âgés d'au moins 1 et de moins de 3 ans, 24 enfants ont reçu une dose de 0,25 ml d'IXIARO (la dose homologuée dans cette tranche d'âge) et 24 enfants ont reçu la dose de 0,5 ml prévue pour les adultes. Bien que limitées, les données obtenues n'ont montré aucune différence entre la dose de 0,25 ml et la dose de 0,5 ml en termes de profil de sécurité dans cette tranche d'âge.

Immunogénicité et sécurité d'IXIARO chez l'enfant et l'adolescent dans des pays où l'EJ est endémique

La sécurité et l'immunogénicité d'IXIARO ont été évaluées au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, mené aux Philippines où le VEJ est endémique. Le profil de sécurité d'IXIARO a été comparé aux vaccins de contrôle Havrix (vaccin de l'hépatite A, formulation pédiatrique 720 U / 0,5 ml) et Prevenar (vaccin pneumococcique conjugué 7-valent [protéine CRM197 de la diphtérie]).

L'immunogénicité a été évaluée dans un sous-groupe de la population de l'étude. Elle comprenait la détermination du taux de séroconversion (TSC), défini comme un titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ \geq 1:10, la proportion de sujets présentant une multiplication par au moins quatre des titres d'anticorps et la moyenne géométrique des titres (MGT) au jour 56 et au mois 7, par dose et par groupe d'âge. Les réponses immunitaires induites par IXIARO sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Taux de séroconversion, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins quatre des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ et moyenne géométrique des titres, à l'inclusion dans l'étude, au jour 56 et au mois 7, stratifiés par groupe d'âge, dans la population en intention de traiter

Dose de vaccin	0,25 ml			0,5 ml	
Groupe d'âge	2 mois – < 6 mois	6 mois – < 12 mois	1 an – < 3 ans	3 ans - < 12 ans	12 ans - < 18 ans
Taux de séroconversion en % (n/N)					
Avant vaccination	30 % (3/10)	0 % (0/20)	3,2 % (4/125)	16,8 % (17/101)	45,7 % (64/140)
Jour 56	100 % (9/9)	100 % (19/19)	99,2 % (119/120)	100,0 % (100/100)	100 % (137/137)
Mois 7	100 % (10/10)	100 % (18/18)	85,5 % (106/124)	91,0 % (91/100)	97,1 % (133/137)
Proportion de sujets présentant une multiplication \geq 4 des titres d'anticorps anti-VEJ en % (n/N)					
Jour 56	100 (9/9)	94,7 (18/19)	96,7 (116/120)	94,0 (94/100)	77,4 (106/137)
Mois 7	90,0 (9/10)	83,3 (15/18)	75,8 (94/124)	71,0 (71/100)	65,0 (89/137)

Moyenne géométrique des titres (N)					
Avant vaccination	8,42 (10)	5 ⁰ (20)	5,52 (124)	6,54 (101)	13,08 (140)
Jour 56	687,35 (9)	377,79 (19)	258,90 (121)	213,67 (100)	175,63 (137)
Mois 7	159,27 (10)	64,00 (18)	38,91 (125)	43,60 (100)	86,61 (137)

◇La valeur 5 a été imputée aux titres négatifs avant vaccination.

La sécurité et la tolérance ont été évaluées dans l'ensemble de la population de l'étude. Les parents ou les patients ont noté les événements indésirables dans un journal pendant les 7 jours suivant chaque administration du vaccin. Il a été demandé aux parents ou aux patients de noter les EI spontanés le jour de la deuxième administration du vaccin et au moment des visites des patients programmées 28 jours (jour 56) et 6 mois (mois 7) après la deuxième administration et qui incluaient un examen médical. Le profil de sécurité d'IXIARO était comparable aux profils de sécurité d'Havrix et de Prevenar.

Immunogénicité et sécurité chez l'enfant et l'adolescent dans les pays non endémiques

La sécurité et l'immunogénicité d'IXIARO ont été évaluées lors d'une analyse intermédiaire des données d'un essai clinique non contrôlé, en ouvert, en cours de réalisation aux États-Unis, en Europe et en Australie chez des volontaires sains hommes et femmes ayant prévu de voyager dans des zones où le VEJ est endémique. Les enfants et les adolescents âgés de plus de 3 ans et de moins de 18 ans ont reçu deux doses de 0,5 ml de vaccin et les enfants âgés de plus de 2 mois et de moins de 3 ans ont reçu deux doses de 0,25 ml de vaccin au jour 0 et au jour 28 en injection intramusculaire. Une analyse intermédiaire a été réalisée sur les données d'immunogénicité de 54 sujets. Les TSC et les MGT sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux de séroconversion et moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ par dose de vaccin et par groupe d'âge. Population en intention de traiter.

	Dose d'IXIARO	Temps	TSC n / N	MGT	IC à 95 %
Groupe d'âge ≥ 2 mois à < 3 ans	0,25 ml	Jour 56	100 % 5/5	216,2	106,0 ; 441,0
		Mois 7	100 % 2/2	48,0	0,0 ; 3214485,7
Groupe d'âge ≥ 3 ans à < 18 ans	0,5 ml	Jour 56	100 % 46/46	332,1	251,2 ; 439,0
		Mois 7	100 % 16/16	84,0	56,3 ; 125,4

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données relatives à la toxicité préclinique sont limitées.

Dans une étude de toxicité sur la reproduction et le développement pré-/post-natal, aucun effet délétère associé au vaccin sur la reproduction, le poids foetal, la survie et le développement de l'enfant n'a été détecté. Une ossification incomplète de plusieurs parties du squelette a toutefois été observée dans le groupe recevant

2 doses, mais pas dans le groupe recevant 3 doses. Il est pour l'instant difficile de déterminer si ce phénomène est ou non lié au traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution tampon phosphate composée de :

Chlorure de sodium

Phosphate monopotassique

Phosphate disodique

Eau pour préparations injectables

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I) avec bouchon-piston (élastomère chlorobutyl). Boîte de 1 seringue avec ou sans aiguille séparée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie est à usage unique ; elle ne doit pas être utilisée pour plus d'une personne. La seringue préremplie est prête à l'emploi. Si l'aiguille n'est pas fournie, utiliser une aiguille stérile.

Ne pas utiliser le vaccin si l'emballage en aluminium n'est pas intact ou si le conditionnement est endommagé.

Lors de la conservation du vaccin, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant incolore transparent peuvent être observés.

Avant l'administration, bien agiter la seringue pour obtenir une suspension blanche, opaque et homogène. Ne pas administrer si le produit comporte des particules après avoir été agité, si une décoloration est observée ou si la seringue paraît endommagée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Informations sur l'administration d'une dose de 0,5 ml d'IXIARO chez les personnes âgées de 3 ans et plus

Pour l'administration de la totalité de la dose de 0,5 ml, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.

2. Enlever le protège embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.

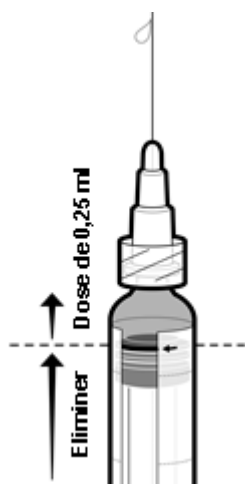
Informations sur la préparation d'une dose de 0,25 ml d'IXIARO pour les enfants âgés de moins de 3 ans

Pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez des enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Enlever le protège embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.
4. Tenir la seringue en position verticale.
5. Appuyer sur le bouchon-piston jusqu'à la ligne rouge sur le cylindre de la seringue, indiquée par une flèche rouge (voir Figure 1)*, pour éliminer la quantité en excès
6. Fixer une nouvelle aiguille stérile avant d'injecter la quantité restante.

*Si vous dépassez la ligne rouge lorsque vous appuyez sur le bouton-piston, la dose de 0,25 ml n'est plus garantie. Une nouvelle seringue doit donc être utilisée.

Figure 1 :
Préparation de la
dose de 0,25 ml



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

31 mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S)
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**

- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Royaume-Uni

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Qualité

Des études détaillées visant à établir une série appropriée de spécifications pour la teneur en ions métalliques de l'A1(OH) utilisé dans la fabrication de l'IXIARO devront être réalisées. De plus, une demande de modification ayant pour objectif d'intégrer ces spécifications dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché sera soumise d'ici septembre 2012. Avant l'approbation de la demande de modification intégrant les nouvelles spécifications pour la teneur en ions métalliques dans A1(OH), la libération des lots ne sera effectuée que si l'activité est établie comme ≤ 100 ng et tous les lots seront testés de nouveau pour vérifier leur conformité à cette limite 6 mois après la mise sur le marché initiale.

• Libération officielle des lots

Libération officielle des lots : conformément à l'article 114 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'état ou par un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance décrites dans le plan de gestion des risques (PGR) présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures du PGR adoptées par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la directive du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques pour les produits médicaux à usage humain, un plan de gestion du risque mis à jour doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR mis à jour doit être soumis:

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité d'emploi, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque en vigueur ;
- dans les 60 jours suivant la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) est atteinte
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

PSUR

Le cycle du PSUR du médicament suit actuellement un cycle annuel.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ne s'applique pas

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte extérieure

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IXIARO suspension injectable
Vaccin de l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)
Présentation pour l'adulte, l'adolescent et l'enfant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 ml) d'IXIARO contient:
6 microgrammes (contenu protéique total, correspondant à une activité ≤ 460 ng DE₅₀) de virus de l'encéphalite japonaise, souche SA₁₄-14-2, inactivé (produite sur cellules Vero) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (environ 0,25 mg Al³⁺).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solution tampon phosphate composée de chlorure de sodium, de phosphate monopotassique, de phosphate disodique et d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.
Dose unique de 0,5 ml dans une seringue préremplie.
Dose unique de 0,5 ml dans une seringue préremplie + 1 aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration intramusculaire (IM).
Agiter pour obtenir une suspension homogène.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE, SI NÉCESSAIRE

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer le médicament conformément à la réglementation locale en vigueur

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage en aluminium

Feuille d'aluminium de couleur blanche ne comportant aucune mention imprimée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette de la seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IXIARO suspension injectable
Vaccin de l'encéphalite japonaise
Administration intramusculaire (IM)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose, 0,5 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler

B. NOTICE

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR

IXIARO suspension injectable

Vaccin contre l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que ce vaccin vous soit administré ou soit administré à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, votre enfant et vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit et/ou a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous et/ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que IXIARO et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous et/ou votre enfant receviez IXIARO?
3. Comment utiliser IXIARO?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver IXIARO?
6. Contenu de la boîte et informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IXIARO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

Qu'est-ce que IXIARO?

IXIARO est un vaccin contre le virus de l'encéphalite japonaise.

Le vaccin aide l'organisme à produire son propre mécanisme de défense (les anticorps) pour lutter contre cette maladie.

IXIARO est utilisé pour prévenir les infections par le virus de l'encéphalite japonaise (VEJ). Le virus est essentiellement présent en Asie. Il est transmis à l'homme par les moustiques ayant piqué un animal infecté (des porcs par exemple). Un grand nombre de personnes infectées présentent des symptômes légers, voire aucun symptôme. Les personnes qui développent une encéphalite japonaise sévère présentent tout d'abord un syndrome pseudo-grippal, caractérisé par de la fièvre, des frissons, une fatigue, des maux de tête, des nausées et des vomissements. Le stade précoce de la maladie peut également s'accompagner de confusion et d'agitation.

IXIARO doit être administré uniquement aux adultes, aux adolescents, aux enfants et aux nourrissons âgés d'au moins 2 mois voyageant dans des pays où l'encéphalite japonaise est endémique, ou qui présentent un risque d'infection élevé du fait de leur activité professionnelle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT QUE VOUS ET/OU VOTRE ENFANT RECEVIEZ IXIARO?

N'utilisez jamais IXIARO:

- si vous et/ou votre enfant êtes allergique(s) (hypersensible[s]) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans IXIARO. La substance active et les autres composants figurent dans la liste fournie à la fin de la cette notice (voir rubrique 6 «Informations supplémentaires»).
- si vous et/ou votre enfant avez développé une réaction allergique après avoir reçu une dose précédente d'IXIARO. Parmi les signes d'une réaction allergique figurent l'éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, l'essoufflement et le gonflement du visage et de la langue.
- si vous et/ou votre enfant êtes malade(s) avec une fièvre élevée. Dans un tel cas de figure, votre médecin reportera la vaccination.

Faites attention avec IXIARO

IXIARO ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

La première immunisation doit être effectuée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au VEJ.

Informez votre médecin:

- si vous et/ou votre enfant avez eu des problèmes de santé après l'administration d'un précédent vaccin, quel qu'il soit.
- si vous et/ou votre enfant souffrez de toute autre allergie connue.
- si vous présentez un risque d'hémorragies (maladie qui vous fait saigner et/ou fait saigner votre enfant plus que la normale) ou si vous présentez une réduction du nombre de plaquettes sanguines, qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymoses (thrombocytopenie).
- si votre enfant est âgé de moins de 2 mois, IXIARO n'ayant pas été étudié chez les nourrissons de moins de 2 mois.
- si votre système immunitaire ou le système immunitaire de votre enfant ne fonctionne pas correctement (immunodéficience) ou si vous et/ou votre enfant prenez des médicaments affectant le système immunitaire (tels qu'un médicament appelé cortisone ou un médicament anticancéreux).

Votre médecin discutera avec vous des risques et bénéfices potentiels associés à IXIARO.

Veillez noter que:

- IXIARO ne peut pas causer la maladie dont il protège.
- IXIARO ne permet pas de prévenir les infections causées par des virus autres que celui de l'encéphalite japonaise.
- Vous devez prendre des précautions adéquates pour limiter les piqûres de moustiques (vêtements appropriés, utilisation de répulsifs, moustiquaires), y compris après que vous et/ou votre enfant ayez reçu IXIARO.

Autres médicaments et IXIARO

Une étude menée chez l'homme visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments (essai clinique) a montré qu'IXIARO peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite A.

Si vous et/ou votre enfant prenez ou avez pris récemment ou êtes susceptible(s) de prendre un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin, parlez-en à votre médecin.

Grossesse et allaitement

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'IXIARO pendant la grossesse ou l'allaitement.

Par mesure de précaution, l'utilisation d'IXIARO doit être évitée pendant la grossesse ou l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce vaccin.>

Conduite de véhicules et utilisation de machines

IXIARO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER IXIARO?

La dose recommandée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 3 ans est plus est de deux injections de 0,5 ml chacune :

- la première injection le jour 0
- la seconde injection 28 jours après la première (jour 28).

Nourrissons et enfants âgés de plus 2 mois et de moins de 3 ans

La dose recommandée chez le nourrisson et l'enfant âgé de plus de 2 mois et de moins de 3 ans est de deux injections de 0,25 ml chacune :

- la première injection le jour 0
- la seconde injection 28 jours après la première (jour 28).

Les instructions pour la préparation de la dose de 0,25 ml sont données à la fin de cette notice.

Assurez-vous que vous et/ou votre enfant terminez le schéma de vaccination complet, consistant en 2 injections. La deuxième injection doit être faite au moins 1 semaine avant de risquer d'être exposé au virus de l'encéphalite japonaise. Dans le cas contraire, vous et/ou votre enfant ne serez pas totalement protégés contre la maladie.

Chez l'adulte, une dose de rappel peut être administrée dans la deuxième année (c.-à-d. 12-24 mois) après la première dose de la primo-immunisation recommandée. Votre médecin décidera quant à la nécessité d'une dose de rappel.

Administration

IXIARO est injecté dans le muscle de votre bras ou du bras de votre enfant (muscle deltoïde) par votre médecin ou une infirmière. Il ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin. Si vous et/ou votre enfant présentez un risque d'hémorragies, votre médecin pourra décider d'administrer le vaccin sous la peau (par voie sous-cutanée).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser IXIARO

Si vous et/ou votre enfant manquez l'une des injections prévues, parlez-en à votre médecin et prenez un nouveau rendez-vous pour la seconde injection. En l'absence de la seconde injection, vous et/ou votre enfant ne seriez pas entièrement protégés contre la maladie. Selon certaines données, la seconde injection peut être administrée jusqu'à 11 mois après la première.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La majorité des effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés au cours des essais cliniques. Ces effets indésirables sont habituellement observés au cours des 3 jours suivant la vaccination; ils sont généralement légers et disparaissent au bout de quelques jours.

Très fréquents:

maux de tête, douleur musculaire, douleur, sensibilité au point d'injection

Fréquents:

Fatigue, nausées, syndrome pseudo-grippal, fièvre, réactions au point d'injection (par ex., rougeur, induration, gonflement, démangeaisons)

Peu fréquents:

Vomissements, éruption cutanée, modifications des ganglions lymphatiques, migraine (maux de tête lancinants, souvent accompagnés de nausées et de vomissements et d'une sensibilité à la lumière), sensation vertigineuse, vertiges (sensation de perte d'équilibre), diarrhée, maux de ventre, démangeaisons, frissons, malaise général, raideur musculo-squelettique, réactions au point d'injection (saignement, ecchymoses), anomalies biologiques hépatiques

Rares:

Palpitations, battements rapides du cœur, difficulté respiratoire, sensation anormale sur la peau, urticaire, rougeurs de la peau, douleur dans une jambe ou un bras, douleur articulaire, manque de plaquetessanguines, inflammation de nerfs, gonflement des pieds, jambes et chevilles

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants âgés de 2 mois à de moins de 3 ans

Chez les enfants âgés de plus de 2 mois à moins de 3 ans, les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment que chez les enfants âgés de plus de 3 ans et de moins de 12 ans, les adolescents et les adultes :

Très fréquents : fièvre (28,9 %), diarrhée (11,8 %), syndrome pseudo-grippal (11,2 %), irritabilité (11,0 %)

Fréquents : perte d'appétit, rash cutané

Peu fréquents : toux

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit:

<i>Très fréquents</i>	affectent plus d'1 utilisateur sur 10
<i>Fréquents</i>	affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100
<i>Peu fréquents</i>	affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
<i>Rares</i>	affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. COMMENT CONSERVER IXIARO?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser IXIARO après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler. Si le vaccin a été congelé, il ne doit pas être utilisé.
- À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous et/ou votre enfant n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient IXIARO?

1 dose (0,5 ml) d'IXIARO contient: du virus de l'encéphalite japonaise^{1,2}, souche SA₁₄ 14-2, inactivé (6 microgrammes³), ce qui correspond à une activité ≤ 460 ng DE₅₀

¹ Produit sur cellules Vero

² Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté 0,25 milligrammes Al³⁺

³ Contenu protéique total

L'hydroxyde d'aluminium est inclus dans ce vaccin en tant qu'adjuvant.

Les autres composants du vaccin sont les suivants: chlorure de sodium, phosphate monopotassique, phosphate disodique et eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que IXIARO et contenu de l'emballage extérieur

IXIARO est une suspension injectable (0,5 ml dans une seringue en verre avec ou sans aiguille séparée, boîte de 1 seringue).

IXIARO est une suspension stérile de couleur blanche légèrement laiteuse qui devient homogène après agitation.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Intercell AG
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienne
Autriche

Fabricant:

Intercell Biomedical Ltd.
Oakbank Park Road,
Livingston EH53 0TG, Écosse,
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

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

Τηλ: +44 845 745 1500

Ηνωμένο βασίλειο

España

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

България

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

France

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

Česká republika

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

Ireland

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

Danmark

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

Island

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

Deutschland

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

Italia

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

Eesti

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

Κύπρος

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

Ελλάδα

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd

Latvija

Novartis Vaccines and Diagnostics Ltd

Tel: +44 845 745 1500
Jungtinė Karalystė

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 866 570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Crucell Sweden AB
Tel: + 46 8 735 10 00

United Kingdom

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

Dernière date à laquelle cette notice a été révisée: .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>.

à-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

La seringue préremplie est à usage unique ; elle ne doit pas être utilisée pour plus d'une personne. La seringue préremplie est prête à l'emploi. Si l'aiguille n'est pas fournie, utiliser une aiguille stérile.

Ne pas utiliser le vaccin si l'emballage en aluminium n'est pas intact ou si le conditionnement est endommagé.

Lors de la conservation du vaccin, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant incolore transparent peuvent être observés.

Avant l'administration, bien agiter la seringue pour obtenir une suspension blanche, opaque et homogène. Ne pas administrer si le produit comporte des particules après avoir été agité, si une décoloration est observée ou si la seringue paraît endommagée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Informations sur l'administration d'une dose de 0,5 ml d'IXIARO chez les personnes âgées de 3 ans et plus

Pour l'administration de la totalité de la dose de 0,5 ml, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Enlever le protège embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.

Informations sur la préparation d'une dose de 0,25 ml d'IXIARO pour les enfants âgés de moins de 3 ans

Pour l'administration d'une dose de 0,25 ml chez des enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans, suivre les étapes suivantes :

1. Agiter la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Enlever le protège embout de la seringue en le dévissant doucement. Ne pas tenter de briser ou d'arracher le protège embout ; cela pourrait abîmer la seringue.
3. Fixer une aiguille sur la seringue préremplie.
4. Tenir la seringue en position verticale.
5. Appuyer sur le bouchon-piston jusqu'à la ligne rouge sur le cylindre de la seringue, indiquée par une flèche rouge (voir Figure 1)*, pour éliminer la quantité en excès
6. Fixer une nouvelle aiguille stérile avant d'injecter la quantité restante.

*Si vous dépassez la ligne rouge lorsque vous appuyez sur le bouton-piston, la dose de 0,25 ml n'est plus garantie. Une nouvelle seringue doit donc être utilisée.

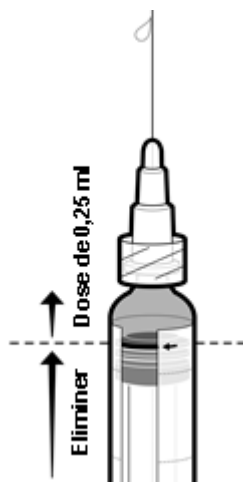


Figure 1 :
Préparation de la
dose de 0,25 ml