

FICHA TÉCNICA

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 AU³ equivalente a una potencia ≤ 460 ng DE₅₀. ¹producida en células Vero. ²adsorbida en hidróxido de aluminio hidratado (aproximadamente 0,25 miligramos Al³⁺). ³unidades de antígeno. Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por cada 0,5 ml de dosis única, esto es, esencialmente “exento de potasio” y menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 0,5 ml de dosis única, esto es esencialmente “libre de sodio”. Este medicamento puede contener restos de metabisulfito de sodio que están por debajo del límite de detección. La solución salina con tampón fosfato 0,0067 M (en PO₄) tiene la siguiente composición salina: NaCl – 9 mg/ml; KH₂PO₄ – 0,144 mg/ml; Na₂HPO₄ – 0,795 mg/ml. 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, los adolescentes, los niños y los lactantes mayores de 2 meses. 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 (de 18 a ≤ 65 años de edad).** El

programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario convencional: Primera dosis el día 0. Segunda dosis: 28 días después de la primera dosis. Calendario rápido: Aquellas personas que tengan de 18 a ≤ 65 años pueden vacunarse en un calendario rápido de la forma siguiente: Primera dosis el día 0. Segunda dosis: siete días después de la primera. En ambos calendarios, la primovacunación se debe realizar al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ) (ver sección 4.4). 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, 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). Los datos sobre la seroprotección a largo plazo tras una primera dosis de recuerdo administrada transcurridos de 12 a 24 meses desde la inmunización primaria sugieren que se debe aplicar una segunda dosis de recuerdo 10 años después de la primera dosis de recuerdo, antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa. **Personas de edad avanzada (> 65 años).** El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,5 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario convencional: Primera dosis el día 0. Segunda dosis: 28 días después de la primera dosis. La primovacunación se debe realizar al menos una semana antes de la posible exposición al virus de la encefalitis japonesa (VEJ) (ver sección 4.4). Se recomienda que las personas vacunadas, con una dosis de IXIARO, completen la pauta de vacunación primaria de dos dosis con IXIARO. Si no se finaliza la inmunización primaria con 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. Como ocurre con muchas otras vacunas, la respuesta inmunitaria a IXIARO de personas de edad avanzada (65 años o más) es menor que en el caso de adultos jóvenes. En personas de edad avanzada, la duración de la protección es incierta y, por lo tanto, se debe barajar una dosis de refuerzo (tercera dosis) antes de la exposición al virus de la encefalitis japonesa. No se conoce la seroprotección a largo plazo tras una dosis de recuerdo. **Población pediátrica. Niños y adolescentes con edades entre los 3 y <18 años.** 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. *Niños con edades entre los 2 meses y los <3 años.* El programa de primovacunación consiste en dos dosis separadas de 0,25 ml cada una, de acuerdo con el siguiente calendario: Primera dosis el día 0. Segunda dosis: 28 días después de la primera. Ver la sección 6.6 para obtener instrucciones acerca de cómo preparar la dosis de 0,25 ml para los niños con edades entre los 2 meses y <3 años. Se recomienda que las personas que reciban la primera dosis de IXIARO completen el primer ciclo de vacunación de 2 dosis con IXIARO. Dosis de recuerdo (niños y adolescentes). Se debe

administrar una dosis de recuerdo (tercera dosis) durante el segundo año (es decir, de 12 a 24 meses) después de la inmunización primaria, antes de la posible reexposición al virus de la encefalitis japonesa. Los niños y adolescentes con un riesgo continuado de contraer la encefalitis japonesa (que residen en las regiones endémicas) deben recibir una dosis de recuerdo 12 meses después de la inmunización primaria (ver sección 5.1). Se debe administrar una única dosis de recuerdo de 0,5 ml a los niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 3 y los <18 años. Se debe administrar una única dosis de recuerdo de 0,25 ml a los niños con edades comprendidas entre los 14 meses y los <3 años. Ver la sección 6.6 para obtener instrucciones acerca de cómo preparar la dosis de 0,25 ml para los niños con edades comprendidas entre los 2 meses y <3 años. No existen datos sobre la seroprotección a largo plazo transcurridos dos años desde la primera dosis de recuerdo administrada 1 año después de la inmunización primaria en niños. *Niños menores de 2 meses de edad.* No se han establecido la seguridad ni la eficacia de IXIARO en niños menores de 2 meses. No se dispone de datos.

Forma de administración. La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. En los lactantes, podrá utilizarse la parte anterolateral del muslo para la inyección. Nunca debe inyectarse IXIARO por vía intravascular. Cuando IXIARO se administra de forma concomitante con vacunas inyectables, se deben administrar con jeringas distintas en lugares opuestos. 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 incluidos en la sección 6.1 o los residuos sulfato de protamina, formaldehído, seroalbúmina bovina, ADN de la célula huésped, metabisulfito de sodio (ver sección 2) o proteína de la célula huésped. 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. Trazabilidad. Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. 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). En adultos se ha observado una tasa de seroconversión del 29,4 % diez días después de la primera vacunación i.m. y del 97,3 % una semana después de la segunda vacuna i.m. en el calendario convencional. Tras la inmunización con el calendario rápido, se ha observado una tasa de seroconversión del 99 % siete días después de la vacuna i.m. Por consiguiente, la primovacuna 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. *Administración concomitante de IXIARO con otras vacunas:* Se ha evaluado en estudios clínicos la administración concomitante de IXIARO y una vacuna inactivada contra la hepatitis A y una vacuna inactivada contra la rabia en dos calendarios distintos. No se observó ninguna interferencia en la respuesta inmunitaria a la vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) ni a las vacunas contra el virus de la hepatitis A (VHA) ni de la rabia (ver sección 5.1). Los perfiles de seguridad de IXIARO y de las otras vacunas estudiadas no se vieron comprometidos al administrarse de forma concomitante. Puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria suficiente en los pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Población pediátrica. No se han realizado estudios sobre interacciones en niños y adolescentes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. *Embarazo.* Existen pocos datos sobre el uso de IXIARO en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, se han obtenido resultados de dudosa relevancia clínica (ver sección 5.3). Como medida de precaución, se debe evitar el uso de IXIARO durante el embarazo.

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. Sin embargo, ante la ausencia de datos y como medida de precaución, se debe evitar el uso de IXIARO durante la lactancia.

Fertilidad. Un estudio en ratas no indicó efectos relacionados con la vacuna en la función reproductora de las hembras, el peso del feto, la supervivencia ni el desarrollo de las crías.

4.7.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. IXIARO no influye o su influencia es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de IXIARO se ha evaluado en ensayos clínicos controlados y no controlados en 5021 adultos sanos (de países no endémicos) y en 1559 niños y adolescentes (principalmente de países endémicos). Aproximadamente el 40% de los sujetos tratados sufrieron reacciones adversas sistémicas y aproximadamente un 54% sufrieron reacciones en el lugar de la inyección. Generalmente ocurren en los tres días siguientes a la vacunación, suelen ser leves y se resuelven 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 en adultos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en adultos fueron cefalea (20 % de los sujetos) y mialgia, (13 % de los sujetos), dolor (33 %) y sensibilidad (33 %) en el lugar de la inyección y cansancio (12,9 %). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños y adolescentes incluyen pirexia, diarrea, síntomas pseudogripales, irritabilidad, dolor en el lugar de la inyección, sensibilidad en el lugar de la inyección y enrojecimiento en el lugar de la inyección. (ver la tabla 1). 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 $< 1/1.000$. **Adultos y personas de edad avanzada (> 65 años).** *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, disgeusia, síncope*. *Trastornos oculares.* Raras: edema palpebral. *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, hiperhidrosis. Raras: urticaria, eritema. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.* Muy frecuentes: mialgia. Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética, artralgia. Raras: dolor en una extremidad. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.* Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, cansancio. Frecuentes: síntomas pseudogripales, pirexia, otras reacciones en el lugar de la inyección, por ejemplo, eritema, endurecimiento, tumefacción, prurito. Poco frecuentes: escalofríos, malestar general, astenia. Raras: edema periférico. *Exploraciones complementarias.* Poco frecuentes: elevación de las enzimas hepáticas. *notificado también durante la experiencia post-comercialización. **Población pediátrica (2 meses a <18 años).** Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas observadas en niños a los que se les administró la dosis de 0,25 ml (entre 2 meses y <3 años) y en niños y adolescentes a los que se les administró la dosis de 0,5 ml (entre 3 y <18 años).

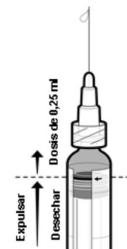
| Sistema de Clasificación de Órganos Término preferido | Frecuencia de las reacciones adversas (%) por dosis/edad | |
|--|--|------------------------------|
| | 0,25 ml. N=783. 2 meses<3 años. | 0,5 ml. N=628. 3 a <18 años. |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | |
| Linfadenopatía | 0,1 | 0,0 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | |
| Reducción del apetito | 8,2 | 1,9 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 2,9 | 6,1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Tos | 0,5 | 0,3 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea | 11,9 | 1,4 |
| Vómitos | 7,3 | 1,9 |
| Náuseas | 3,9 | 1,9 |
| Dolor abdominal | 0,1 | 0,0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Exantema | 6,3 | 1,4 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Mialgia | 3,0 | 7,1 |
| Trastornos generales y alteraciones donde el lugar de la administración | | |
| Pirexia | 28,5 | 10,4 |
| Síntomas pseudogripales | 10,9 | 2,9 |
| Irritabilidad | 10,9 | 1,9 |
| Fatiga | 3,5 | 3,5 |

| | | |
|---|------|------|
| Eritema en el lugar de la inyección | 10,0 | 4,1 |
| Dolores en el lugar de la inyección | 6,1 | 14,1 |
| Hipersensibilidad en el lugar de la inyección | 4,2 | 14,7 |
| Tumefacción del lugar de la inyección | 1,2 | 1,9 |
| Endurecimiento del lugar de la inyección | 1,2 | 1,9 |
| Prurito en el lugar de la inyección | 0,6 | 1,6 |
| Investigaciones | | |
| Elevación de las enzimas hepáticas | 0,5 | 0,2 |

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamento de uso humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado síntomas relacionados con la sobredosis. **Población pediátrica.** No se han notificado casos de sobredosis en la población pediátrica. La administración involuntaria de una dosis de 0,5 ml de IXIARO a niños con edades entre 1 y <3 años no plantea riesgos para la seguridad (sección 5.1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Ver ficha técnica completa.

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.** 3 años. **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 y otras manipulaciones.** La jeringa precargada es de un solo uso y no debe ser utilizada en más de una persona. La jeringa precargada está lista para utilizar. Si no se suministra una aguja, utilice una aguja estéril. No utilizar si la lámina del blíster 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. Antes de la administración, agitar bien la jeringa para obtener una suspensión blanca, opaca y homogénea. No administrar si se observa la presencia de partículas o cambios de color tras el agitado 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. Información acerca de la administración de una dosis de 0,5 ml de IXIARO a personas mayores de 3 años En el caso de la administración de una dosis completa de 0,5 ml siga los siguientes pasos: 1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea. 2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa. 3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada. Información acerca de la preparación de una dosis de 0,25 ml de IXIARO para utilizarla en niños menores de 3 años. En el caso de la administración de una dosis de 0,25 ml a niños con edades entre 2 meses y <3 años siga los siguientes pasos: 1. Agitar la jeringa hasta obtener una suspensión homogénea. 2. Retirar la tapa de la punta de la jeringa girándola suavemente. No intente romper ni tirar de la punta porque eso podría dañar la jeringa. 3. Acoplar una aguja a la jeringa precargada. 4. Mantener la jeringa en posición vertical. 5. Empujar el tapón del émbolo hasta el borde de la línea roja del tubo de la jeringa, indicada con una flecha roja (ver la figura 1)* para desechar el volumen sobrante. 6. Acoplar una nueva aguja estéril antes de inyectar el volumen restante. *Si empuja el tapón del émbolo más allá de la línea roja, no se garantiza la dosis de 0,25 ml y habrá que utilizar una jeringa nueva. **Figura 1: Preparación para la administración de una dosis de 0,25 ml.**



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Valneva Austria GmbH, 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: Fecha de la primera autorización: 31 Marzo 2009. Fecha de la última renovación: 28 de febrero de 2014.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Noviembre 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Ixiaro suspensión inyectable, envase de 1 jeringa precargada de 0,5 ml (CN 663059.4); PVP: 82,56 €, PVP IVA: 85,86 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. No financiado por el SNS. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**