

**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<sub>14</sub>-14-2 (inactivé)<sup>1,2</sup> 6 AU<sup>3</sup>  
Activité correspondante ≤ 460 ng DE<sub>50</sub>

<sup>1</sup> Produite sur cellules Vero

<sup>2</sup> Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (environ 0,25 milligramme d'Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> Unités antigène

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose unique de 0,5 ml et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose unique de 0,5 ml

c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ». Ce produit peut contenir des traces résiduelles de métabisulfite de sodium, inférieures au seuil de détection

La composition en sels de la solution saline tamponnée phosphate 0,0067 M (en PO<sub>4</sub>) est comme suit :

NaCl – 9 mg/ml

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 0,144 mg/ml

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> – 0,795 mg/ml

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 (18 à ≤ 65 ans)**

La primo-vaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma conventionnel suivant :

Première dose : jour 0.

Seconde dose : 28 jours après la première dose.

##### Schéma de vaccination rapide

Les adultes âgés de 18 à ≤ 65 ans peuvent être vaccinés suivant un schéma de vaccination rapide comme suit :

Première dose : jour 0.

Seconde dose : 7 jours après la première dose.

Quel que soit le schéma, la primo-vaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) (voir rubrique 4.4).

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

Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primo-vaccination, 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

Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée au cours de la seconde année (c.-à-d. 12-24 mois) après la primo-vaccination, avant une exposition potentielle 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 dose de rappel 12 mois après la primo-vaccination (voir rubrique 5.1).

Les données de séroprotection à long terme après une première dose de rappel administrée entre 12 et 24 mois après la primo-vaccination suggèrent qu'une seconde dose de rappel devrait être administrée 10 ans après la première dose de rappel, avant une exposition potentielle au VEJ.

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

La primo-vaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma conventionnel suivant :

Première dose le jour 0.

Seconde dose : 28 jours après la première dose.

La primo-vaccination doit être achevée au minimum une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) (voir rubrique 4.4).

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

Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primo-vaccination, 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 rubrique 5.1).

#### Dose de rappel

Comme avec de nombreux vaccins, la réponse immunitaire induite par IXIARO est plus faible chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes. La durée de la protection étant incertaine chez les personnes âgées, une dose de rappel (troisième dose) doit être envisagée avant toute exposition au virus de l'EJ. La séroprotection à long terme après une dose de rappel n'est pas connue.

#### **Population pédiatrique**

##### **Enfants et adolescents âgés de 3 ans à moins de 18 ans**

La primo-vaccination 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 moins de 3 ans**

La primo-vaccination 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 primo-vaccination en 2 doses avec IXIARO.

Dose de rappel (enfants et adolescents)

Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée au cours de la seconde année (c'est-à-dire 12 - 24 mois) après la primo-vaccination, avant une exposition potentielle au VEJ.

Les enfants et les adolescents présentant un risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (car ils résident dans une zone endémique) doivent recevoir une dose de rappel 12 mois après la primo-vaccination (voir rubrique 5.1).

Les enfants et les adolescents entre 3 ans et moins de 18 ans doivent recevoir une seule dose de rappel de 0,5 ml.

Les enfants entre 14 mois et moins de 3 ans doivent recevoir une seule dose de rappel de 0,25 ml.

Voir la rubrique 6.6 pour en savoir plus sur la préparation d'une dose de 0,25 ml pour les enfants entre 2 mois et moins de 3 ans.

Aucune donnée de séroprotection à long terme au-delà de deux ans après l'administration du premier rappel 1 an après la primo-vaccination n'a été générée chez les enfants.

### **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.

### Mode d'administration

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

L'administration concomitante d'IXIARO avec d'autres vaccins injectables nécessite d'utiliser des seringues distinctes, ainsi que des sites d'injection différents.

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 [voir la rubrique 2.], 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**

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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 dose par voie i.m. et une semaine après la seconde dose par voie i.m. selon le schéma conventionnel. Après une immunisation selon le schéma rapide, un taux de séroconversion de 99 % a été observé 7 jours après la seconde dose par voie i.m. Par conséquent, la primo-vaccination 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**

*Administration concomitante d'IXIARO avec d'autres vaccins :*

L'administration concomitante d'IXIARO, du vaccin inactivé contre l'hépatite A et du vaccin inactivé rabique selon deux schémas différents a été évaluée dans des études cliniques. Aucun impact sur la réponse immunitaire aux vaccins contre le VEJ, l'hépatite A ou le virus de la rage n'a été observé (voir rubrique 5.1). L'administration concomitante d'IXIARO avec d'autres vaccins étudiés n'a pas entraîné de modification de leur profil de sécurité.

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 Fertilité, 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.

##### *Fertilité*

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**

#### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'IXIARO a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées menées sur 5 021 adultes sains (de pays non endémiques) et sur 1 559 enfants et adolescents (principalement issus de pays endémiques).

Des effets indésirables systémiques ont été rapportés chez environ 40 % des sujets vaccinés et des réactions au 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 chez les adultes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les adultes sont : céphalées (20 %), myalgies (13 %) douleur au site d'injection (33 %), sensibilité au site d'injection (33 %) et fatigue (12,9 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants et les adolescents sont : fièvre, diarrhée, syndrome pseudo-grippal, irritabilité, douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection et rougeur au site d'injection (voir tableau 1).

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 (> 65 ans)

##### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Peu fréquent : lymphadénopathie

Rare : thrombocytopénie

##### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées

Peu fréquents : migraine, sensation vertigineuse

Rares : paresthésie, névrite, dysgueusie, syncope\*

##### *Affections oculaires*

Rare : œdème de la paupière

##### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

Peu fréquent : vertiges

##### *Affections cardiaques*

Rares : palpitations, tachycardie

##### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Rare : dyspnée

##### *Affections gastro-intestinales*

Fréquent : nausées

Peu fréquents : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales

##### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Peu fréquents : rash, prurit, hyperhidrose

Rares : urticaire, érythème

##### *Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Très fréquent : myalgies

Peu fréquent : raideur musculo-squelettique, arthralgies

Rares : douleurs aux extrémités

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très fréquents : douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection, fatigue

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

Peu fréquents : frissons, malaise, asthénie

Rare : œdème périphérique

\* Signalée également par l'expérience post-commercialisation.

*Tests Biologiques*

Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques

Population pédiatrique (2 mois – moins de 18 ans)

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 (%) en fonction de la dose et de l'âge	
	0,25 ml N = 783 2 mois à < 3 ans	0,5 ml N = 628 3 ans à < 18 ans
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Lymphadénopathie	0,1	0,0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Appétit diminué	8,2	1,9
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	2,9	6,1
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	0,5	0,3
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	11,9	1,4
Vomissements	7,3	1,9
Nausées	3,9	1,9
Douleur abdominale	0,1	0,0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Rash	6,3	1,4
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Myalgies	3,0	7,1
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Pyrexie	28,5	10,4
Syndrome pseudo-grippal	10,9	2,9
Irritabilité	10,9	1,9
Fatigue	3,5	3,5
Rougeur au site d'injection	10,0	4,1
Douleur au site d'injection	6,1	14,1
Sensibilité au site d'injection	4,2	14,7
Gonflement au site d'injection	3,6	2,2
Induration au site d'injection	1,2	1,9
Démangeaisons au site d'injection	0,6	1,6

<b>Investigations</b>		
Élévation des enzymes hépatiques	0,5	0,2

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme inhérent au 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, vaccins viraux, 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 avec des sérums humains anti-IXIARO. Ces études ont révélé que la quasi-totalité des souris chez qui le titre mesuré au test de neutralisation par réduction des 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 cliniques

L'efficacité d'IXIARO n'a fait l'objet d'aucune étude prospective. L'immunogénicité d'IXIARO a été étudiée chez environ 3 119 adultes sains inclus dans sept essais de phase III randomisés et contrôlés et cinq essais de phase III non contrôlés, et chez environ 550 enfants en bonne santé inclus dans deux essais de phase III randomisés et contrôlés et deux essais de phase III non contrôlés.

#### *Essai pivot d'immunogénicité (chez l'adulte)*

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée dans un essai clinique de phase III multicentrique, randomisé et avec traitement de référence mené à l'insu de l'investigateur 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). Les co-critères d'évaluation primaires étaient 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 des 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 % sous IXIARO et JE-VAX, respectivement). Au jour 56, la MGT avait augmenté pour atteindre 243,6 sous 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 déterminés en utilisant la souche SA<sub>14</sub>-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 50 ans et plus (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 induit par IXIARO et celui induit par 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.

#### *Persistance 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 suivant la primo-vaccination dans un sous-groupe de 181 sujets (population en intention de traiter [ITT]) et jusqu'au mois 36 chez 152 sujets.

Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants  $\geq 1:10$  (PRNT<sub>50</sub>) 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  $\geq 1:10$  (PRNT<sub>50</sub>) 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 à 95 %	MGT (N)	Intervalle de confiance à 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 était telle qu'attendue et comparable à celle rapportée 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 primo-vaccination. Un total de 116 sujets ayant reçu le schéma recommandé de primo-vaccination par IXIARO ont été inclus. Le pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants  $\geq 1:10$  était de 82,8 % (IC à 95 % : 74,9 ; 88,6, N=116) au mois 6 et de 58,3 % au mois 12 (IC à 95 % : 49,1 ; 66,9, N=115). Au mois 24, 48,3% (IC à 95 % : 39,4 ; 57,3, N=116) des sujets ayant terminé la primo-immunisation recommandée présentaient toujours des titres PRNT<sub>50</sub>  $\geq 1:10$ . La MGT de ces sujets s'élevait à 16,2 (IC à 95 % : 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  $\mu$ g d'IXIARO (0,5 ml) 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 neutralisants  $\geq 1:10$  (PRNT<sub>50</sub>) et la MGT en fonction du temps figurent au tableau 4 :

Tableau 4 : Pourcentage de sujets avec un titre en anticorps neutralisants  $\geq 1:10$  (PRNT<sub>50</sub>) et MGT avant et aux mois 1, 6 et 12 après une dose unique de rappel de 6  $\mu$ g (0,5 ml) administrée aux sujets 15 mois après la primo-immunisation par IXIARO recommandée (population ITT)

	Pourcentage de sujets avec un titre PRNT <sub>50</sub> $\geq 1:10$		MGT	
		IC à 95 %		IC à 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 ; 1 091,3]
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]

#### *Persistance des anticorps après la vaccination de rappel (adultes)*

Dans une prolongation ouverte non contrôlée de l'étude sur les rappels décrite ci-dessus, 67 sujets ont fait l'objet d'un suivi pour déterminer les titres d'anticorps de neutralisation du VEJ environ 6 ans après l'injection d'une dose de rappel. 96 % des sujets (64/67) possédaient encore des niveaux protecteurs d'anticorps (PRNT<sub>50</sub>  $\geq 1:10$ ), avec une MGT de 148 (IC à 95 % : 107 ; 207). La modélisation mathématique a été appliquée pour déterminer la durée moyenne de protection. Ce modèle permet d'estimer que la durée moyenne de protection sera de 14 ans et que 75 % des personnes vaccinées conserveront un taux protecteur d'anticorps (PRNT<sub>50</sub>  $\geq 1:10$ ) pendant 10 ans. Un second rappel doit donc être administrée 10 ans après la

première dose de rappel, administrée 1 an après la primo-vaccination, avant toute exposition potentielle au VEJ.

*Schéma d'immunisation rapide (adultes)*

L'immunogénicité d'IXIARO administré selon un schéma de vaccination rapide a été évaluée lors d'une étude de phase III randomisée, menée à l'insu de l'investigateur. Un total de 217 sujets âgés de 18 à ≤ 65 ans ont reçu une dose d'IXIARO avec un vaccin rabique inactivé (Rabipur) le jour 0 et le jour 7 selon un schéma de vaccination rapide et 56 sujets ont reçu une dose d'IXIARO seule le jour 0 et le jour 28 selon le schéma d'immunisation conventionnel. La proportion de sujets ayant présenté une séroconversion à 7 et 28 jours après la dernière immunisation était similaire dans les deux schémas. Les taux de séroconversion et les titres d'anticorps sont également restés élevés de manière comparable jusqu'à 12 mois après la première immunisation dans ces deux schémas (tableau 5).

Le schéma rapide a été testé pour l'administration concomitante d'IXIARO et de Rabipur, mais il peut également servir pour administrer uniquement l'IXIARO, car aucune interférence dans la réponse immunitaire des deux vaccins n'a été observée (voir la section 4.5).

Tableau 5 : Taux de séroconversion et MGT des anticorps neutralisants anti-VEJ les jours 0, 14, 21, 35, 56 et 365 après l'immunisation avec IXIARO et un vaccin rabique inactivé selon un schéma rapide et avec IXIARO seul selon un schéma conventionnel (population per protocole)

	Taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre PRNT <sub>50</sub> ≥1:10)		MGT (test de neutralisation par réduction des plaques)	
	Schéma rapide % (n/N)	Schéma conventionnel % (n/N)	Schéma rapide (N)	Schéma conventionnel (N)
Schéma de vaccination	IXIARO - Jour 0, 7 Rabipur - Jour 0, 3, 7	IXIARO - Jour 0, 28 -	IXIARO - Jour 0, 7 Rabipur - Jour 0, 3, 7	IXIARO - Jour 0, 28 -
Jour 0	6 (13/215)	9 (5/55)	5,63 (215)	5,73 (55)
Jour 14	99 (206/209)	NA	715 (209)	NA
Jour 21	100 (207/208)	NA	1 255 (208)	NA
Jour 35	99 (203/206)	100 (47/47)	690 (206)	376 (47)
Jour 56	98 (200/204)	100 (49/49)	372 (204)	337 (49)
Jour 365	94 (188/199)	88 (42/48)	117 (199)	39 (48)

NA = non applicable

*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 (0,5 ml) était administrée 11 ou 23 mois après la première dose aux sujets avérés séronégatifs (titres PRNT<sub>50</sub> < 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 6.

Tableau 6 : Taux de séroconversion (TSC) et MGT quatre semaines après une dose unique de rappel de 6 µg administrée à des sujets avec titre PRNT<sub>50</sub> <1:10 (PRNT<sub>50</sub><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 à 95 %]
Rappel après la primo-immunisation recommandée (2x6 µg)				
Rappel au mois 11	(17/17)	100 %	673,6	[378,7 ; 1 198,2]
Rappel au mois 23	(27/27)	100 %	2536,7	[1 467,7 ; 4 384,4]
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 ; 3 702,9]

*Administration concomitante (chez l'adulte)*

*Administration concomitante d'IXIARO et du vaccin inactivé contre l'hépatite A (VHA) (HAVRIX 1440)*

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 substantiellement ni la MGT d'anticorps neutralisants anti-VEJ et d'anticorps anti-VHA, ni le taux de séroconversion (TSC) pour ces deux types d'anticorps (tableau 7).

Tableau 7 : 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 protocole

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J56			
	TSC (%)	MGT	IC à 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			
	TSC (%)	MGT	IC à 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]

*Administration concomitante d'IXIARO et du vaccin inactivé contre la rage (Rabipur) :*

Dans une étude de phase III menée à l'insu de l'investigateur, l'administration concomitante d'IXIARO et de Rabipur a été étudiée chez des adultes âgés de 18 à ≤ 65 ans et comparée à des vaccinations uniques respectives réalisées selon un schéma conventionnel. Aucune interférence n'a été observée concernant la moyenne géométrique des titres (MGT) et les taux de séroconversion des anticorps neutralisants anti-VEJ (tableau 8). L'absence d'interférence a également été constatée avec la réponse immunitaire à Rabipur.

Tableau 8 : Taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre PRNT<sub>50</sub> ≥ 1:10) et MGT (**test de neutralisation par réduction des plages**) des anticorps neutralisants anti-VEJ après l'administration d'IXIARO et de Rabipur selon un schéma conventionnel, population per protocole

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J56		
	TSC [%] (n/N)	MGT [IC à 95 %] (N)
IXIARO + Rabipur	100 (157/157)	299 [254 ; 352] (157)
IXIARO	100 (49/49)	337 [252 ; 451] (49)

Schémas de vaccination : IXIARO : jours 0/28, Rabipur : jours 0/7/28.

#### *Immunogénicité chez les personnes âgées (> 65 ans)*

L'immunogénicité d'IXIARO a été évaluée lors d'un essai en ouvert non contrôlé chez 200 personnes en bonne santé âgées de > 65 à 83 ans, incluant des sujets présentant des affections sous-jacentes stables comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension, une maladie cardiovasculaire ou un diabète non insulino-dépendant. Les taux d'anticorps neutralisants VEJ ont été déterminés 42 jours après l'injection de la seconde dose de primovaccination (jour 70). Les personnes âgées présentent une réponse immunitaire plus faible à la vaccination que les adultes plus jeunes ou les enfants en termes de taux de séroconversion (pourcentage de sujets avec un titre PRNT<sub>50</sub> ≥ 1:10) et de moyenne géométrique des titres (tableau 9).

Tableau 9 : Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres des anticorps neutralisants VEJ au jour 70 chez une population en intention de traiter, population entière de l'étude en fonction de l'âge

Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ à J70				
	n / N	TSC	MGT	IC à 95 %
Population totale de l'étude	128/197	65 %	37	29,2 ; 47,8
Groupe > 65 - < 75 ans	113/173	65,3 %	37,2	28,6 ; 48,3
Groupe ≥ 75 ans	15/23	65,2 %	42,2	19,2 ; 92,7

#### 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'évaluation de l'immunogénicité qui a été effectuée dans un sous-groupe de la population de l'étude comprenait la détermination du taux de séroconversion (TSC), défini comme un titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ ≥ 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 10.

Tableau 10 : Taux de séroconversion, proportion de sujets présentant une multiplication par au moins 4 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 <sup>0</sup> (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)

◊Une valeur de 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.

#### *Persistance des anticorps et dose de rappel chez les enfants et les adolescents dans les pays où le VEJ est endémique*

La persistance des anticorps neutralisant du VEJ après la primo-vaccination ainsi que la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel IXIARO 12 mois après la primo-vaccination ont été évaluées dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, mené aux Philippines où le VEJ est endémique (300 enfants entre 1,2 et 17,3 ans, âge moyen de 5,3 ans). 150 enfants ont fait l'objet d'un suivi pendant une durée maximale de 3 ans sans rappel, un autre groupe de 150 enfants a reçu une dose de rappel 1 an après la primo-vaccination (0,25 ml si moins de 3 ans à la date du rappel et 0,5 ml si 3 ans et plus) et a fait l'objet d'un suivi pendant deux années supplémentaires. Le taux de séroprotection (TSP) défini en tant que titre en anticorps neutralisants  $\geq 1:10$  et la moyenne géométrique des titres (MGT) sont indiqués dans le tableau 11. La dose de rappel a induit une hausse prononcée de la MGT et le maintien du taux de séroprotection à 100 % deux ans après le rappel.

Tableau 11 : Taux de séroprotection et moyenne géométrique des titres avec et sans rappel d'IXIARO à 12, 13, 24 et 36 mois, dans la population en intention de traiter

	Sans rappel N = 150	Dose de rappel 12 mois après la primo-vaccination N = 149	
Date après primo- vaccination		Dose de rappel de 0,25 ml N=81	Dose de rappel de 0,5 ml N=67
Taux de séroprotection % (n/N)			
Mois 12	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
Mois 13	nd	100 (81/81)	100,0 (67/67)
Mois 24	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
Mois 36	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Moyenne géométrique des titres			
Mois 12	46	67	40
Mois 13	nd	2 911	1 366
Mois 24	50	572	302
Mois 36	59	427	280

nd = non disponible

*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'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. Les données d'immunogénicité ont été évaluées chez 64 sujets. Les TSC et les MGT sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : 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	Moment	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 % 57/57	340,7	269,8 ; 430,3
		Mois 7	90,6 % 29/32	57,1	38,4 ; 84,9

*Persistence des anticorps et dose de rappel chez les enfants et les adolescents dans des pays non endémiques*

La persistance des anticorps a été évaluée pendant trois ans après la primo-vaccination avec IXIARO lors d'un essai clinique non contrôlé de suivi en ouvert, réalisé aux États-Unis, en Europe et en Australie. Les

données d'immunogénicité à long terme ont été évaluées chez 23 enfants entre 3 et 18 ans (âge moyen de 14,3 ans). Les TSP et les MGT sont présentés dans le tableau 13.



Tableau 13 : Taux de séroprotection et moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ par dose de vaccin et par groupe d'âge. Population en intention de traiter

	Taux de séroprotection (% de sujets avec PRNT <sub>50</sub> ≥1:10) % (n/N)		Moyenne géométrique des titres (test de neutralisation par réduction des plages) MGT [IC de 95 %]	
	Après dose de primo- vaccination de 0,25 ml	Après dose de primo-vaccination de 0,5 ml	Après dose de primo-vaccination de 0,25 ml	Après dose de primo-vaccination de 0,5 ml
Mois 12	0 % (0/0)	89,5 % (17/19)	-	48 [28 ; 80]
Mois 24	100 % (1/1)	90,9 % (20/22)	193 [nd]	75 [46 ; 124]
Mois 36	100 % (1/1)	88,9 % (16/18)	136 [nd]	61 [35 ; 106]

nd L'intervalle de confiance à 95% n'a pas pu être déterminé (données basées sur un seul sujet)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Non applicable.

## 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 fœtal, 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 saline tamponnée 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

3 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 chlorobutyle). 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.

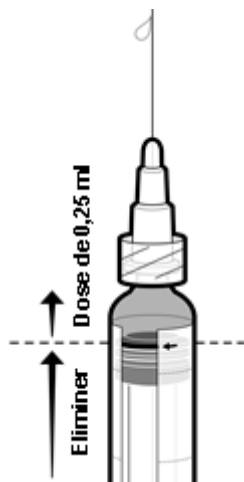
#### Informations sur la préparation d'une dose de 0,25 ml d'IXIARO pour les enfants âgés de moins de 3 ans

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**

Valneva Austria GmbH  
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**

Date de première autorisation : 31 mars 2009  
Date de dernier renouvellement : 28 février 2014

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

**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

Valneva Scotland Ltd.  
Oakbank Park Road,  
Livingston EH53 0TG  
Royaume-Uni

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

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

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

Médicament soumis à prescription médicale.

*Libération officielle des lots*

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE amendé, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**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 AU (Unités antigène, correspondant à une activité  $\leq 460$  ng DE<sub>50</sub>) de virus de l'encéphalite japonaise, souche SA<sub>14-14-2</sub> inactivée (produite sur cellules Vero) adsorbée sur hydroxyde d'aluminium hydraté (environ 0,25 mg d'Al<sup>3+</sup>).

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

*Excipients:*

Solution saline tamponnée 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 SPÉCIALE 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**

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

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

EU/1/08/501/001

EU/1/08/501/002

**13. NUMÉRO DU LOT ET CODES PRODUIT**

Lot:

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro} >

<Sans objet.>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES  
OU LES FILMS THERMOUSUDÉS**

**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. Voir rubrique 4.

#### Que contient 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 l'emballage et autres informations

#### 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 ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- 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.

##### Avertissements et précautions

IXIARO ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

La primo-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 fait que vous et/ou votre enfant saignez plus que la normale) ou si vous présentez une réduction du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopénie), qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymoses.
- 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 (tel 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.
- Comme tous les vaccins, IXIARO peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés.
- 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**

Des études menées chez l'homme visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments (essai clinique) ont montré qu'IXIARO peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite A et le vaccin contre la rage.

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 et fertilité**

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 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.

**IXIARO contient du potassium et du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose unique de 0,5 ml et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose unique de 0,5 ml c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ». Ce produit peut contenir des traces résiduelles de métabisulfite de sodium, inférieures au seuil de détection

### 3. COMMENT UTILISER IXIARO?

La dose recommandée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 3 ans et 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).

Les adultes âgés de 18 à  $\leq$  65 ans peuvent également être vaccinés comme suit:

- la première injection le jour 0
- la seconde injection 7 jours après la première dose (jour 7).

Nourrissons et enfants âgés de plus de 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 un risque d'exposition au virus de l'encéphalite japonaise. Dans le cas contraire, vous et/ou votre enfant ne serez pas totalement protégés contre la maladie.

Chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons d'un an et plus une dose de rappel peut être administrée dans la deuxième année (c.-à-d. 12-24 mois) après la première dose de la primo-vaccination recommandée. Chez les adultes, une seconde dose de rappel peut être administrée 10 ans après le premier rappel. Chez les personnes âgées ( $>$  65 ans), la première dose de rappel peut être administrée plus tôt. Votre médecin décidera quant à la nécessité d'une dose de rappel et l'intervalle de temps requis.

#### 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 serez pas entièrement protégés contre la maladie. Certaines données indiquent que 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 surviennent habituellement dans les 3 jours qui suivent la vaccination; ils sont généralement légers et disparaissent après quelques jours.

*Très fréquents (affectent plus d'1 utilisateur sur 10):*

Maux de tête, douleur musculaire, douleur au site d'injection, sensibilité au site d'injection, fatigue



*Fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100):*

*Nausées, syndrome pseudo-grippal, fièvre, autres réactions au site d'injection (par ex., rougeur, induration, gonflement, démangeaisons)*

*Peu fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1 000):*

*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, transpiration intense, démangeaisons, frissons, malaise général, raideur musculo-squelettique, douleurs articulaires, faiblesse, anomalies biologiques hépatiques (élévation des enzymes hépatiques)*

*Rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000):*

*Palpitations, battements rapides du cœur, difficulté respiratoire, sensation anormale sur la peau (par ex., fourmillements), urticaire, rougeur de la peau, douleur dans une jambe ou un bras, manque de plaquettes sanguines, inflammation de nerfs, gonflement des membres et des chevilles, altération du goût, gonflement des paupières, évanouissement*

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

Chez les enfants âgés 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, vomissements, rash cutané

*Peu fréquent:* toux

### **Déclaration des effets secondaires**

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. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER IXIARO?**

- Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament 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.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler. Si le vaccin a été congelé, il ne doit pas être utilisé.
- A 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**

### **Ce que contient IXIARO**

1 dose (0,5 ml) d'IXIARO contient: le virus de l'encéphalite japonaise<sup>1,2</sup>, souche SA<sub>14</sub> 14-2 inactivé (6 AU<sup>3</sup>), ce qui correspond à une activité ≤ 460 ng DE<sub>50</sub>

<sup>1</sup> Produit sur cellules Vero

<sup>2</sup> Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (environ 0,25 milligramme d'Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> Unités antigène

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:

Valneva Austria GmbH  
Campus Vienna Biocenter 3  
A-1030 Vienne  
Autriche  
E-Mail: [infoixiaro@valneva.com](mailto:infoixiaro@valneva.com)

Fabricant:

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

Pour toute autre information sur ce médicament, veuillez contacter le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'adresse e-mail suivante :  
[infoixiaro@valneva.com](mailto:infoixiaro@valneva.com)

### **Dernière date à laquelle cette notice a été révisée:**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>. Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

-----  
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.

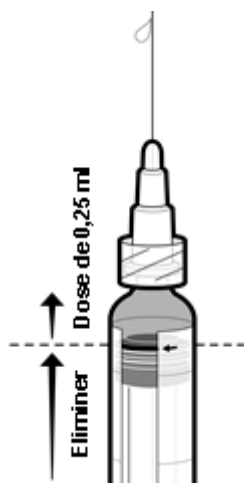


Figure 1 :  
Préparation de la  
dose de 0,25 ml