

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TicoVac injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa
Puutiaisaivotulehdusrokote (inaktivoitu, TBE-kokovirusrokote)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rokoteannoksessa (0,5 ml) on:

2,4 mikrog puutiaisaivotulehdusvirusta (Neudörfl-kanta)^{1,2}
¹ adsorboituna hydratoituun alumiinihydroksidiin, (0,35 mg Al³⁺)
² kasvatettu kanan alkiosoluviljelmässä (CEF-solut)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio esitäytetyssä ruiskussa.
Ravistelun jälkeen valmiste on luonnonvalkoinen, läpinäkymätön suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

TicoVac on tarkoitettu 16 vuotta täyttäneiden ja vanhempien aktiiviseen (ennaltaehkäisevään) immunisaatioon puutiaisaivotulehdusta (TBE) vastaan.

TicoVac-rokote annetaan virallisten TBE-rokotustarve- ja aikataulusuositusten mukaisesti.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Perusrokotusohjelma

Kaikkien 16 vuotta täyttäneiden perusrokotusohjelma on samanlainen. Siihen kuuluu kolme 0,5 ml:n annosta TicoVac-rokotetta.

Ensimmäisen ja toisen rokoteannoksen väli on 1–3 kuukautta. Jos on tarpeen saada nopea immuunivaste, toinen rokoteannos voidaan antaa 2 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Kahden ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen on odotettavissa riittävä suoja meneillään olevalle puutiaiskaudelle (ks. kohta 5.1). Kolmas rokoteannos annetaan 5–12 kuukautta toisen rokoteannoksen jälkeen.

Kolmannen rokoteannoksen jälkeen suojan odotetaan kestävän vähintään 3 vuotta.

Jotta immuniteetti saavutettaisiin ennen keväällä alkavaa puutiaiskautta, ensimmäinen ja toinen rokoteannos olisi parasta antaa talvikuukausina. Kolmas rokoteannos on suositeltavaa antaa saman puutiaiskauden aikana tai viimeistään ennen seuraavan puutiaiskauden alkua.

Perusrokotusohjelma	Annos	Tavanomainen rokotusohjelma	Nopeutettu rokotusohjelma
1. annos	0,5 ml	Valittu rokotuspäivä	Valittu rokotuspäivä
2. annos	0,5 ml	1–3 kk 1. rokotuksen jälkeen	14 päivää 1. rokotuksen jälkeen
3. annos	0,5 ml	5–12 kk 2. rokotuksen jälkeen	5–12 kk 2. rokotuksen jälkeen

Tehosterokotukset

16–60-vuotiaiden tehosterokotukset

Ensimmäinen tehosterokoteannos tulee antaa 3 vuoden kuluttua kolmannelta rokoteannoksesta (ks. kohta 5.1). Seuraavat tehosterokoteannokset annetaan joka 5. vuosi viimeisen tehosterokotuksen jälkeen.

Yli 60-vuotiaat

Yli 60-vuotiaiden tehosterokotteiden välinen aika ei saisi olla yli 3 vuotta.

≥ 16 – > 60-vuotiaiden tehosterokotus	Annos	Aika
1. tehosterokotus	0,5 ml	3 vuotta kolmannen rokoteannoksen jälkeen
Seuraavat tehosterokotukset	0,5 ml	Joka 5. vuosi

≥ 60-vuotiaiden tehosterokotus	Annos	Aika
Kaikki tehosterokotukset	0,5 ml	Joka 3. vuosi

Rokotusten (sekä perus- että tehosterokoteannosten) välisten aikojen pidentäminen voi johtaa puutteelliseen suojaan infektiota vastaan (ks. kohta 5.1). Rokotusohjelman keskeytyessä vähintään kahden aikaisemman rokotuksen jälkeen, rokotusohjelman jatkamiseen tarvitaan kuitenkin vain yksi uusi rokoteannos (ks. kohta 5.1).

Henkilöt, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (myös immunosuppressiohoitoa saavat henkilöt)

Erityisiä kliinisiä tietoja annossuosituksista ei ole. Vasta-ainepitoisuuksien määrittäminen voidaan kuitenkin harkita 4 viikon kuluttua toisesta annoksesta. Jos minkäänlaista serokonversiota ei ole havaittavissa tässä vaiheessa, voidaan harkita lisärokotuksen antamista. Sama koskee kaikkia seuraavia annoksia.

Antotapa

Rokote pistetään injektiona olkavarren lihakseen (deltoideus).

Vain poikkeustapauksissa (henkilöille, joilla on verenvuotohäiriö tai jotka saavat verenhiyytymisen estohoitoa) rokote voidaan pistää ihon alle (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, jotta rokotetta ei vahingossa anneta suonensisäisesti (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai valmistuksessa käytettyjen aineiden jäämille (formaldehydi, neomysiini, gentamysiini, protamiinisulfaatti). Ristiallergian mahdollisuus myös muiden aminoglykosidien kuin neomysiinin ja gentamysiinin kanssa on huomioitava.

Vaikea yliherkkyys munan ja kanan proteiineille (suun kautta nautittu munaproteiini aiheuttaa anafylaktisen reaktion) voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita herkistyneillä ihmisillä (ks. myös kohta 4.4).

TBE-rokotus tulee siirtää, jos rokotettavalla on keskivaikea tai vaikea akuutti sairaus (johon liittyy tai ei liity kuumetta).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikkia pistettäviä rokotuksia annettaessa asianmukainen ensihoitovalmius ja valvonta on aina oltava saatavilla harvinaisen rokotuksen jälkeisen anafylaksian varalta.

Lievä munaproteiiniallergia ei yleensä estä TicoVac-rokotteen antoa. Lievästi munaproteiinille allergiset henkilöt on kuitenkin aina rokotettava asianmukaisesti valvottuna ja tiloissa, joissa on valmius hoitaa kiireellistä hoitoa vaativia yliherkkyysreaktioita.

Valmisteessa on natriumia ja kaliumia alle 1 mmol/annos, eli se on olennaisesti kaliumiton ja natriumiton.

Rokotetta ei saa pistää suonensisäisesti, koska tämä voi aiheuttaa vakavia seurauksia, kuten yliherkkyysreaktion ja sokin.

Suosittelun antoreitti on lihakseen. Se saattaa kuitenkin olla sopimaton henkilöille, joilla on verenvuotohäiriöitä tai jotka saavat verenhyytymisen estohoitoa. Terveitä aikuisia koskevat tiedot viittaavat siihen, että immuunivaste ihon alle annettuun tehosterokotukseen on verrattavissa lihakseen annettuun tehosterokotukseen. Ihon alle anto saattaa kuitenkin suurentaa paikallisten haittavaikutusten riskiä. Iäkkäistä ei ole saatavilla tietoja. Myöskään ihon alle annetun peruserokotuksen immuunivasteesta ei ole saatavana tietoja.

Suojaavaa immuunivastetta ei välttämättä saada aikaan potilaille, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa. Jos serologisia testejä pidetään tarpeellisina lisäannosten tarpeen määrittämiseksi, testit on tehtävä vaatimukset täyttävässä määrityksiin perehtyneessä laboratoriossa. Tämä sen vuoksi, että ristireaktiivisuus jo olemassa olevien vasta-aineiden kanssa voi antaa vääriä positiivisia testituloksia, mikä johtuu luonnollisesta altistumisesta tai aiemmin saadusta rokotteesta muita flaviviruksia vastaan (esim. japanilainen aivotulehdus, keltakuume, Dengue-virus).

Jos rokotteen saajalla on tiedossa oleva autoimmuunisairaus tai sellaista epäillään, TBE-infektion riski on arvioitava vasten TicoVac-rokotteen mahdollista haitallista vaikutusta autoimmuunisairauden kulkuun.

Aivosairauspotilaiden, joilla on esimerkiksi aktiivinen demyelinoiva häiriö tai huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia, rokotustarvetta harkittaessa on oltava erityisen varovainen.

TicoVac -rokotteen suojasta altistuksen jälkeen ei ole olemassa tuloksia.

Kuten ei mikään rokote, myöskään TicoVac ei välttämättä suojaa täydellisesti kaikkia rokotuksen saajia siltä infektiolta, jota sen on tarkoitus ehkäistä. Katso kohdasta 4.2 tarkemmat ohjeet valmisteen annostelusta iäkkäille ja henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt.

Puutiaisenpurema voi levittää muitakin infektoita kuin TBE:tä. Tällaisia ovat mm. tiettyjen patogeenien aiheuttamat infektiot, jotka voivat kliinisesti muistuttaa puutiaisaivotulehdusta. TBE-rokotteet eivät suojaa Borrelia-infektiolta. Sen vuoksi rokotetun henkilön TBE-infektion kaltaiset kliiniset oireet ja merkit on tutkittava tarkoin mahdollisten muiden infektioiden varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia muiden rokotteiden tai lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu. Muita rokotuksia saa antaa TicoVac-rokotteen kanssa vain virallisten suositusten mukaisesti. Jos muita pistettäviä rokotteita annetaan samaan aikaan, rokotteet on pistettävä eri paikkoihin ja mieluiten eri raajaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

TicoVac-valmisteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Imetys

TicoVac-valmisteen erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

Sen vuoksi valmistetta saa antaa raskauden aikana ja imettäville naisille vain silloin, kun huolellisen hyöty/haittasuhteen arvioinnin jälkeen rokotusta pidetään välttämättömänä suojaamaan TBE-infektiolta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

TicoVac ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Kuitenkin on huomioitava, että näkökyvyn heikentymistä tai huimausta voi esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet ilmoitetaan alla olevassa taulukossa rokotuskertaa kohden ja ne perustuvat 7 kliinisen tutkimuksen haittavaikutuksista tehtyyn meta-analyysiin. 16–65-vuotiaat koehenkilöt (3512 henkilöä ensimmäisen, 3477 toisen ja 3274 kolmannen rokotuksen jälkeen) saivat kolme TicoVac 0,5 ml (2,4 mikrog) -rokoteannosta. Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan suositusten mukaisesti.

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys			
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
Veri ja imukudos			Lymfadenopatia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Hermosto		Päänsärky		Unettomuus
Kuulo ja tasapainoelin				Huimaus [†]
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi	Oksentelu	Ripuli, vatsakivut
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, niveltkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiopaikan reaktiot esim. injektiokohdan kipu	Väsymys, huonovointisuus	Kuume, injektiokohdan verenvuoto	Injektiokohdan reaktiot, esim. <ul style="list-style-type: none">• punoitus• kovettumat• turvotus• kutina

				<ul style="list-style-type: none"> • harhatunte- mukset • kuumotus
--	--	--	--	--

¹ Huimauksen esiintymistiheys perustuu ensimmäisen rokotuksen (n=3512) jälkeisiin ilmoituksiin. Huimausta ei ilmoitettu toisen tai kolmannen rokotuksen jälkeen.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen:

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys*
	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000)
Infektiot	Vyöruusu (aiemmin altistuneilla potilailla)
Immuunijärjestelmä	Autoimmuunisairauden (esim. multippeliskleroosin) jouduttaminen ja paheneminen, anafylaktinen reaktio
Hermosto	Myeliinikato (akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti, Guillain-Barrén oireyhtymä, selkäydintulehdus, selkäytimen poikittaistulehdus), aivotulehdus, kouristukset, aseptinen aivokalvotulehdus, meningismi, aistihäiriöt ja motoriset häiriöt (kasvohalvaus/osittainen kasvohalvaus, halvaus/osittaishalvaus, hermotulehdus, heikentynyt tuntoaisti, tuntoharhat), hermosärky, näköhermon tulehdus, heitehuimaus
Silmät	Näön heikkeneminen, valonarkuus, silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus
Sydän	Takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus
Iho ja ihonalainen kudus	Nokkosihottuma, ihottuma (punoittava, makulopapulaarinen), kutina, ihotulehdus, punoitus, runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu, nivelturvotus, niskakipu, lihasjäykkyys (mukaan luettuna niskan jäykkyys), raajakivut
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epävakaata kävelyä, vilunväristykset, influenssan kaltaiset oireet, voimattomuus, turvotus, nivelliikkuvuuden heikkeneminen injektio kohdassa esim. nivelkipu, kyhmyt ja tulehdukset

* Haitan yleisyyden 95 %:n ylempi luottamusväli lasketaan 3/n, jossa n edustaa koehenkilöiden lukumäärää kaikissa TicoVac 0,5 ml kliinisissä tutkimuksissa. Näin laskettu esiintymistiheys ”harvinainen” edustaa teoreettista maksimiyleisyyttä haitoille.

Suppeassa vertailututkimuksessa, jossa arvioitiin immuunivastetta terveillä aikuisilla TicoVac-rokotteen lihakseen ja ihon alle annon jälkeen, ihon alle anto aiheutti voimakkaamman paikallisen reaktogeenisuusprofiilin, etenkin naisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yhtään yliannostusta ei ole raportoitu. TicoVac-rokotteen lääke muodosta johtuen yliannoksen mahdollisuus on kuitenkin epätodennäköinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: inaktivoitu puutiaisaivotulehdusrokote, ATC-koodi: J07BA01

Valmisteen farmakodynaaminen teho perustuu riittävään TBE:n vasta-ainepitoisuuden aikaansaamiseen, mikä antaa suojan TBE-virusta vastaan.

Edellisen sukupolven TicoVac-rokotteen suoja-aste perustuu koko Itävallan väestön jatkuvaan seurantaan vuodesta 1984 lähtien. Tässä seurannassa saatiin 90 %:n suoja-aste toisen rokotuksen jälkeen ja yli 97 %:n suoja-aste ensimmäisen perusrokotusohjelman (3 annosta) jälkeen.

Itävallan väestössä vuosina 2000–2006 suoritetussa seurantatutkimuksessa, suoja-asteeksi saatiin 99 %. Tarkasteltaessa säännöllisesti rokotettuja henkilöitä tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu eri ikäryhmien välillä. Suoja-aste on vähintään yhtä korkea kahden ensimmäisen tavanomaisella ja nopeutetulla aikataululla annettujen rokotusten jälkeen, eli ennen perusrokotusohjelman kolmatta rokotusta. Suoja-aste on selvästi matalampi sellaisilla henkilöillä, joille rokotukset on annettu epäsäännöllisesti.

TicoVac-rokotteen kliinisissä tutkimuksissa serokonversio määriteltiin ELISA-arvosta > 126 VIE U/ml tai NT-tittereistä ≥ 10 . ELISA-arvolla ja NT-tittereillä määritetyt serokonversiot 21 päivää toisen ja kolmannen rokotuksen jälkeen ovat yhdistettynä taulukoissa 1 ja 2 sekä tavanomaisella että nopeutetulla immunisaatiolla.

Taulukko 1: Tavanomaisella immunisaatiolla ELISA- ja NT-määrityksistä saadut serokonversiot¹ 16–65-vuotiailla

Annos	ELISA ²		NT ²	
	2. rokote	3. rokote	2. rokote	3. rokote
Serokonversio¹, %	87,5	98,7	94,8	99,4
(n/N)	(420/480)	(825/836)	(330/348)	(714/718)

¹ – Tutkittu 21 päivää kunkin annoksen jälkeen

² – Serokonversioraja: ELISA > 126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

Taulukko 2: Nopeutetulla immunisaatiolla ELISA- ja NT-määrityksistä saadut serokonversiot¹

Annos	ELISA ²		NT ²	
	2. rokote	3. rokote	2. rokote	3. rokote
Serokonversio 16–49-vuotiailla henkilöillä, % (n/N)	86,6	99,4	97,4	100,0
	(168/194)	(176/177)	(186/194)	(177/177)

Serokonversio \geq 50-vuotiailla henkilöillä, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)
---	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

¹ – Tutkittu 21 päivää kunkin annoksen jälkeen

² – Serokonversioraja: ELISA > 126 VIE U/ml; NT \geq 1:10

Korkeimmat ELISA- ja NT-määrittelyillä saadut serokonversiot saavutettiin molemmissa ikäryhmissä kolmannen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäisen rokotusohjelman (sisältää 3 rokoteannosta) loppuunsaattaminen on tärkeää, jotta suojaava vasta-ainemäärä saavutetaan lähes kaikilla rokotuksen saajilla.

Nopean immunisaation seurauksena serokonversio havaittiin NT-määrittelyssä jo 14 päivää toisen rokotuksen jälkeen (89,3 %) ja 7 päivää kolmannen rokotuksen jälkeen (91,7 %).

Jatkotutkimusten, joissa tutkittiin TBE:n vasta-aineiden pysyvyyttä, tulokset tukevat käsitystä tehosterokotteen tarpeesta viimeistään 3 vuoden kuluttua peruserokoteohjelman päättymisestä. NT-määrittelyssä alle 50-vuotiaiden aikuisten serokonversio säilyi hyvin jopa 5 vuotta ensimmäisen tehosterokotteen jälkeen (94,3 %). 50–60-vuotiailla vastaavat arvot olivat hieman matalammat (> 90,2 %) tukien tehosterokotteiden antoa 5 vuoden välein ensimmäisen tehosterokotteen jälkeen alle 60-vuotiailla.

TicoVac-rokote saa aikaan tilastollisesti vastaavan suuruisia neutraloivien vasta-aineiden tittereitä niin eurooppalaista, siperialaista kuin Kaukoidän TBE-viruskantaa vastaan. Julkaistussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin huomattavia määriä neutralisoivia vasta-aineita myös Omskin verenvuotokuumeen aiheuttavaa virusta vastaan. Titterit olivat kuitenkin alhaisempia kuin TBE-viruksen alatyyppejä vastaan.

Immunologisen muistin pysyvyyttä selvitettiin vähintään 6-vuotiailla rokotetuilla yhdessä tutkimuksessa. Koehenkilöillä rokotusvälit olivat suositeltuja pidemmät. Henkilöillä, jotka olivat saaneet aiemmin vähintään yhden peruserokoteohjelman mukaisen annoksen, TicoVac-valmisteen yksi uusi 0,5 ml:n kerta-annos riitti tuottamaan anamnestisen vasta-ainevasteen 99 %:lle \geq 16 – < 60-vuotiaista aikuisista ja 96 %:lle \geq 60-vuotiaista aikuisista ELISA-määrittelyllä mitattuna. Näin riippumatta siitä, kuinka pitkä aika edellisestä rokotuksesta oli (\leq 20 vuotta). Vasta-ainevasteesta NT-määrittelyllä mitattuna ei ole saatavilla tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa vaaraan ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Kaliumdivetyfosfaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Sakkarosi

Hydratoitu alumiinihydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 - 8 °C).

Säilytä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyyppi I lasia), joka on suljettu tulpalla (halogenoitua butyylikumia), ilman kiinnitettyä neulaa. Pakkauskoot 1, 10, 20 ja 100 esitäytettyä ruiskua. Pakkaus on saatavilla ilman neulaa tai se voi sisältää yhden neulan. Neulat ovat steriilejä ja kertakäyttöisiä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Jokainen esitäytetty ruisku on pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkauksen sinetissä oleva aukko mahdollistaa kosteuden tasaisen leviämisen suositellun lämmitysvaiheen aikana ennen rokotteen antoa. Poista ruisku läpipainopakkauksesta avaamalla pakkauksen kansi. Älä paina ruiskua läpipainopakkauksen läpi.

Ihon alle anto, ks. kohta 6.6.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Rokotteen on oltava huoneenlämpöinen ennen pistämistä. Esitäytetty ruisku on ravistettava hyvin ennen rokotteen pistämistä, jotta rokotesuspensio sekoittuu kunnolla. Ravistelun jälkeen TicoVac on luonnonvalkoinen, himmeä, tasalaatuinen suspensio. Rokote on tarkistettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja fysikaalisten muutosten varalta ennen sen pistämistä. Mikäli hiukkasia tai fysikaalinen muutos havaitaan, rokote on hävitettävä.

Kun olet poistanut ruiskun korkin, kiinnitä neula välittömästi ja poista neulansuojus ennen pistämistä. Rokote tulee antaa välittömästi neulan kiinnittämisen jälkeen. Poikkeustapauksissa, jolloin rokote pistetään ihon alle, on käytettävä antotapaan soveltuvaa neulaa.

Käyttämättä jäänyt valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

Lääkärin on kirjattava ylös rokotuksen anto ja rokotteen eränumero. Kaikissa ruiskuissa on irrotettava tarraetiketti, jossa on eränumero.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. **MYNTILUVAN NUMERO**

18871

9. **MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.7.2006

10. **TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TicoVac injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Vaccin mot fästingburen encefalit (inaktiverat, TBE helvirusvaccin)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

2,4 mikrogram TBE-virus (stam Neudörfl)^{1,2}

¹adsorberat till hydratiserad aluminiumhydroxid (0,35 mg Al³⁺)

²odlat i kycklingembryo-fibroblastcellkulturer (CEF-celler)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Efter omskakning är produkten vitaktig, ogenomskinlig suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TicoVac är indicerat för aktiv (profylaktisk) immunisering mot fästingburen virusencefalit (TBE) av personer som är 16 år och äldre.

TicoVac-vaccin ska ges enligt officiella rekommendationer och med grundval av behov och lämplig tidpunkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Grundvaccinationsschema

Grundvaccinationsschemat är likadant för alla personer 16 år och äldre och består av tre doser TicoVac-vaccin.

Den första och den andra dosen ska ges med 1 till 3 månaders intervall. När det är nödvändigt att snabbt uppnå ett immunskydd kan den andra dosen ges två veckor efter den första. Efter de första två doserna förväntas ett gott skydd mot den pågående fästingssäsongen (se avsnitt 5.1). Den tredje dosen ska ges 5 till 12 månader efter den andra dosen.

Efter den tredje dosen så förväntas skyddet kvarstå i minst 3 år.

För att hinna uppnå immunitet till våren när fästingssäsongen börjar, ska den första och andra dosen helst ges under vintermånaderna. Vaccinationsschemat bör helst fullföljas med den tredje vaccinationen inom samma fästingssäsong, eller åtminstone innan den följande fästingssäsongen börjar.

Grundimmunisering	Dos	Konventionellt immuniseringschema	Förkortat immuniseringschema
Dos 1	0,5 ml	Dag 0	Dag 0
Dos 2	0,5 ml	1 till 3 månader efter den första vaccinationen	14 dagar efter den första vaccinationen
Dos 3	0,5 ml	5 till 12 månader efter den andra vaccinationen	5 till 12 månader efter den andra vaccinationen

Påfyllnadsdoser

Påfyllnadsdosen för personer 16-60 år

Den första påfyllnadsdosen ska ges tre år efter den tredje dosen (se avsnitt 5.1). Ytterligare påfyllnadsdoser ska ges vart femte år efter den föregående påfyllnadsdosen.

Personer över 60 års ålder

Generellt ska intervallet av påfyllnadsdoser inte överstiga tre år för personer äldre än 60 år.

Påfyllnadsdos ≥ 16 till < 60 år	Dos	Tidpunkt
Första påfyllnadsdos	0,5 ml	3 år efter den tredje vaccinationen
Påföljande påfyllnadsdoser	0,5 ml	Vart femte år

Påfyllnadsdos ≥ 60 år	Dos	Tidpunkt
Alla påfyllnadsdoser	0,5 ml	Vart tredje år

Förlängning av intervallet mellan någon av doserna (primärt vaccinationsschema och påfyllnadsdoserna) kan leda till ofullständigt skydd mot infektion hos den vaccinerade (se avsnitt 5.1). Ifall vaccinationsschemat avbryts efter minst 2 vaccineringar, är dock en efterföljande engångsdos (catch-up) tillräcklig för att fortsätta vaccinationsschemat (se avsnitt 5.1).

Personer med nedsatt immunförsvar (inklusive de som genomgår immunosuppressiv behandling)

Kliniska data att basera dosrekommendationer på saknas. Man bör överväga att bestämma antikropps-koncentrationen fyra veckor efter den andra dosen och ge ytterligare en dos om serokonversion inte erhålls vid denna tidpunkt. Detsamma gäller för alla påföljande doser.

Administreringsätt

TicoVac ska ges som intramuskulär injektion i överarmen (musculus deltoideus).

Endast i undantagsfall (till personer med en blödningsrubbnig eller till personer som får förebyggande antikoagulationsbehandling) kan vaccinet administreras subkutant (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Det är viktigt att se till att injektionen inte ges intravaskulärt av misstag (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller någon restsubstans som kvarstår från tillverkningen (formaldehyd, neomycin, gentamicin, protaminsulfat), anges i avsnitt 6.1. Korsallergier mot aminoglykosider andra än neomycin och gentamicin bör beaktas.

Allvarlig överkänslighet mot ägg och hönsprotein (anafylaktisk chock efter oralt intag av äggprotein) kan orsaka svåra allergiska reaktioner hos sensibiliserade personer (se även avsnitt 4.4).

TBE-vaccinering ska skjutas upp om individen lider av en måttlig eller svår akut sjukdom (med eller utan feber).

4.4 Varningar och försiktighet

Som för alla vacciner som injiceras bör lämpliga resurser för medicinsk behandling och övervakning finnas tillgängliga om en sällsynt anafylaktisk reaktion skulle inträffa efter administrering av vaccinet.

Lindrig allergi mot äggprotein utgör normalt ingen kontraindikation. Oavsett detta ska dessa individer bara vaccineras med TicoVac under medicinsk observation och akutbehandling ska finnas tillgänglig vid behov.

Halterna av kalium och natrium är lägre än 1 mmol per dos, d.v.s. näst intill ”kalium- och natriumfritt”.

Vaccinet får under inga omständigheter ges intravaskulärt, eftersom detta kan leda till överkänslighetsreaktioner som t.ex. chock.

Intramuskulär administrering rekommenderas. Detta är dock eventuellt inte lämpligt i de fall då patienten har en blödningsrubbnig eller står på förebyggande antikoagulationsbehandling. Begränsade data hos friska vuxna individer tyder på att immunsvaret vid subkutana respektive intramuskulära påfyllnadsvaccinationer är jämförbart. Subkutan administrering kan dock leda till ökad risk för lokala biverkningar. Data saknas för äldre. Dessutom saknas data för grundimmunisering administrerat subkutant.

Ett skyddande immunsvår uppnås eventuellt inte hos personer som genomgår immunosuppressiv behandling. När det anses nödvändigt att utföra serologiska tester för att fastställa behovet av ytterligare doser rekommenderas att ett kvalificerat laboratorium utvärderar testerna. Detta beror på att korsreaktivitet med pre-existerande antikroppar p.g.a. naturlig exponering eller tidigare vaccination mot andra flavivirus (t.ex. Japansk encefalit, Gula febern eller Dengue-feber) kan ge falskt positiva resultat.

I fall av känd eller misstänkt autoimmun sjukdom måste risken för eventuell TBE-infektion vägas mot risken för Tico-Vac-vaccinationens ogynnsamma inverkan på sjukdomen.

Noggrant övervägande bör göras då man beslutar om vaccination av individer med cerebrala sjukdomar såsom aktiv demyeliniserande sjukdom eller dåligt kontrollerad epilepsi.

Data saknas vad gäller postexpositionsprofylax med Tico-Vac.

Som för alla vacciner finns det en liten risk att TicoVac inte ger ett fullgott skydd hos den vaccinerade. För detaljer om administration till äldre och personer med nedsatt immunförsvar, se avsnitt 4.2.

Fästingbett kan även överföra andra infektioner än TBE, inklusive vissa patogener som ibland kan ge en klinisk bild som liknar TBE. TBE-vacciner skyddar inte mot Borrelia-infektion. En vaccinerad person med kliniska tecken och symtom på möjlig TBE-infektion ska även undersökas noga med avseende på annan orsak till infektionen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra vacciner eller läkemedel har utförts. Samtidig administrering av TicoVac-vaccin och andra vacciner ska endast ske i enlighet med officiella rekommendationer. Om andra vacciner injiceras samtidigt ska olika injektionsställen, och helst olika extremiteter, väljas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av TicoVac i gravida kvinnor.

Amning

Det är okänt om TicoVac utsöndras i bröstmjolk.

Under graviditet och amning ska TicoVac därför endast ges när det är angeläget att uppnå skydd mot TBE och efter särskilt övervägande av fördelar och risker.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att TicoVac påverkar en persons förmåga att köra bil eller använda maskiner. Det bör dock beaktas att synstörningar eller yrsel kan inträffa.

4.8 Biverkningar

Frekvenserna i nedan tabell är angivna per vaccination och är beräknade baserade på en sammanräknad analys av biverkningar från 7 kliniska studier genomförda med TicoVac (2,4 µg) på personer i åldrarna 16 till 65 år som har fått 3 vaccinationer (3512 personer efter den första vaccineringen, 3477 efter den andra vaccineringen, och 3274 efter den tredje vaccineringen).

Biverkningar i detta avsnitt listas enligt den rekommenderade frekvensindelningen:

Biverkningar från kliniska studier

Klassificering av organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Blodet och lymfsystemet			Lymfadenopati	
Immunsystemet				Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk		Somnolens
Öron och balansorgan				Svindel ¹
Magtarmkanalen		Illamående	Kräkningar	Diarré, buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artalgi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Reaktioner vid injektionsstället t.ex smärta vid injektionsstället	Trötthet, sjukdomskänsla	Pyrex, blödning på injektionsstället	Reaktioner vid injektionsstället såsom: <ul style="list-style-type: none"> • erytem • induration • svullnad • klåda

				<ul style="list-style-type: none"> • parestesi • värmeökning
--	--	--	--	--

¹ Frekvensen för svindel baseras på antalet rapporterade fall efter den första vaccinationen (n=3512). Svindel rapporterades inte efter den andra eller tredje vaccinationen.

Biverkningar efter marknadsföring

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats efter marknadsföring:

Klassificering av organsystem	Frekvens*
	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Infektioner och infestationer	Herpes zoster (utlöst hos tidigare exponerade patienter)
Immunsystemet	Utlösande eller försämring av autoimmuna sjukdomar (t.ex. multipel skleros), anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	Demyeliniserande sjukdomar (akut dissiminerad encefalomyelit, Guillain-Barrés syndrom, myelit, transversell myelit), encefalit, krampanfall, aseptisk meningit, meningism, sensoriska störningar och motorisk dysfunktion (facialis pares, paralytisk pares, neurit, hypoestesi, parestesi), neuralgi, opticusneurit, yrsel
Ogon	Synnedläggning, fotofobi, ögonsmärta
Öron och balansorgan	Tinnitus
Hjärtat	Takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, utslag (erytematösa, makulopapulösa), pruritus, dermatit, erytem, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta, ledsvullnad, nacksmärta, muskuloskeletal stelhet (inklusive nackstelhet), smärta i extremitet
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Gångsvårigheter, frossbrytningar, influensaliknande symtom, asteni, ödem, inskränkt ledrörlighet i nära anslutning till injektionsstället såsom ledsmärta, uppkomst av en liten knut och inflammation

*Den övre gränsen för 95 % konfidensintervallet för biverkningsfrekvensen beräknas med 3/n, där n representerar antal patienter inkluderade i alla kliniska studier med TicoVac 0,5 ml. Därför representerar den beräknade frekvensen "Sällsynta" den teoretiska maximala frekvensen för dessa biverkningar.

I en liten jämförande studie av immunsvaret efter intramuskulär och subkutan administrering av TicoVac till friska vuxna individer ledde subkutan administrering till kraftigare lokala reaktioner, särskilt hos kvinnor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats. På grund av de förfyllda sprutorna är överdosering av volym inte trolig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot encefalit, ATC kod: J07BA01
Produktens farmakodynamiska effekt består i dess förmåga att inducera en tillräckligt hög koncentration av antikroppar mot TBE-virus vilket ger immunitet mot fästingburen encefalit.

Skyddseffekten av tidigare TBE-vaccin har bestämts i en uppföljningsstudie som utfördes på den österrikiska befolkningen kontinuerligt sedan 1984. I denna uppföljning har en skyddseffekt på över 90 % efter den andra vaccinationen, och över 97 % efter fullföljande av grundvaccinationsschemat (3 doser) beräknats.

Baserat på en uppföljande studie som utfördes på hela den österrikiska befolkningen åren 2000 till 2006, beräknades en skyddseffekt på 99 % utan några statistiskt signifikanta skillnader mellan åldersgrupper hos regelbundet vaccinerade personer. Skyddseffekten är minst lika god efter de första två vaccinationerna i ett konventionellt immuniseringsschema och ett förkortat immuniseringsschema dvs innan grundimmuniseringen fullföljts med den tredje vaccinationen. Hos dem med oregelbunden vaccinationshistorik är skyddseffekten signifikant lägre.

I kliniska studier med TicoVac definierades seropositivitet som ett ELISA-värde >126 VIE U/ml eller NT titrar på ≥ 10 . Den sammanräknade seropositivetsgraden mätt med ELISA och NT vid 21 dagar efter den andra och den tredje vaccinationen enligt grundimmunisering och enligt det accelererade immuniseringsschemat presenteras i Tabell 1 och Tabell 2.

Tabell 1: Grundimmuniseringsschema, sammanräknad seropositivetsgrad¹ mätt med ELISA och NT på försökspersoner i åldern 16-65 år

Dos	ELISA ²		NT ²	
	2:a	3:e	2:a	3:e
Seropositivetsgrad¹, %	87,5	98,7	94,8	99,4
(n/N)	(420/480)	(825/836)	(330/348)	(714/718)

¹ – uppmätt 21 dagar efter varje dos

² - Seropositivitet cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

Tabell 2: Accelererat immuniseringsschema, sammanräknad seropositivetsgrad¹ mätt med ELISA och NT

Dos	ELISA ²		NT ²	
	2:a	3:e	2:a	3:e
Seropositivetsgrad hos personer i åldern 16-49 år, % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Seropositivetsgrad hos personer i åldern ≥ 50 år, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ – uppmätt 21 dagar efter varje dos

² - Seropositivitet cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT ≥ 1:10

De högsta seropositivetsgraderna mätta med ELISA och NT hos båda åldersgrupperna uppnåddes efter administrering av den tredje dosen. Därför är fullföljande av grundvaccinationsschemats tre doser nödvändigt för att uppnå skyddande antikropps nivåer hos nästan alla som vaccineras.

Förkortad immunisering med TicoVac resulterade i höga seropositivetsgrader mätt med NT så tidigt som 14 dagar efter den andra vaccineringen (89,3 %) och 7 dagar efter den tredje vaccineringen (91,7 %).

En uppföljningsstudie som undersökte beständigheten av antikroppar mot TBE stöder behovet av en första påfyllnadsvaccinering ej senare än tre år efter grundimmuniseringen. Hos vuxna upp till 50 år förblev seropositivetsgraderna mätt med NT höga i 5 år efter den första påfyllnadsvaccineringen (94,5 %); något lägre grader (>90,2 %) observerades hos personer i åldrarna 50-60 år, vilket stöder ett 5-årigt påfyllnadsintervall från första påfyllnadsdosen och framåt för personer under 60 års ålder.

Vaccinering med TicoVac inducerar statistiskt likvärdiga titrar av TBE-virusneutraliserande antikroppar mot TBE-virusstammarna, European, Siberian och Far Eastern. I en publicerad studie inducerades dessutom omfattande kors-neutraliserande antikroppar mot Omsk Hemorrhagic Fever Virus, men dessa titrar var lägre än mot TBE-virus subtyper.

En studie som undersökte beständigheten av immunologiskt minne hos individer från 6 års ålder och äldre vars vaccineringsintervaller var längre än rekommenderat har genomförts. Hos individer som givits åtminstone en primärdos tidigare, framkallade en engångs catch-up vaccinering med TicoVac ett anamnestic antikropps svar uppmätt enligt ELISA hos 99 % av vuxna i åldern ≥16 - <60 år och 96 % av vuxna i åldern ≥60 år, oavsett tid som förflutit sedan senaste vaccinationen (≤ 20 år). Data saknas gällande antikropps svar uppmätt enligt NT.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin
Natriumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdivätefosfat
Vatten för injektionsvätskor
Sukros
Aluminiumhydroxid, hydrerat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta vaccin inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 - 8 °C).
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I glas) med en gummipropp (halogenbutyl), utan integrerad nål. Förpackningar finns med 1, 10, 20 eller 100 sprutor. Förpackningen kan antingen innehålla 1 eller ingen nål. Nålarna är sterila och endast avsedda för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Varje förfylld spruta är packad i ett blister. Öppningen av blisterförseglingen är avsedd för samt tillåter fuktutjämning under den uppvärmningstid som rekommenderas före administrering av vaccinet. Öppna blistret genom att ta bort locket och ta därefter ut sprutan. Tryck inte ut sprutan genom blistret.

För subkutan administrering, se avsnitt 6.6.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Låt vaccinet anta rumstemperatur innan det ges. Skaka den förfyllda sprutan väl före administrering så att suspensionen av vaccin blandas ordentligt. TicoVac är en vitaktig och ogenomskinlig homogen suspension efter att den skakats. Vaccinet ska inspekteras visuellt med avseende på främmande partiklar och förändrat utseende innan det ges. Om någon förändring observeras ska vaccinet kasseras.

Efter borttag av sprutans lock, fäst nålen omedelbart och ta bort nålskyddet före administrering. När nålen är fäst måste vaccinet administreras omedelbart. Lämplig nål ska användas i de undantagsfall subkutan administrering sker.

Överbliven oanvänd produkt ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

Vaccineringen och tillverkningsnumret ska dokumenteras av läkaren. En löstagbar klisteretikett med tillverkningsnumret finns på varje förfylld spruta.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18871

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.4.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 18.7.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2020