

1. LEGEMIDLETS NAVN

TicoVac injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Vaksine mot skogflåttencefalitt (inaktivert)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Skogflåttencefalittvirus (TBE-virus)^{1,2} (stamme Neudörfl) 2,4 mikrog

¹ Adsorbert til aluminiumhydroksid, hydrert, (0,35 mg Al³⁺)

² Dyrket i kulturer av kyllingembryofibroblastceller (CEF-celler)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Etter omristing skal suspensjonen være offwhite og blakket.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

TicoVac er indisert for vaksinasjon mot skogflåttoverført encefalitt (TBE) av personer som er 16 år og eldre.

TicoVac skal gis i henhold til offisielle anbefalinger med hensyn til behov og tidspunkt for vaksinasjon mot TBE.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primærvaksinasjonsskjema

Primærvaksinasjonsskjema er det samme for alle personer som er 16 år og eldre, og består av tre doser TicoVac.

Den første og andre dosen bør gis med et 1-3 måneders intervall.

Dersom det er nødvendig med en rask immunrespons kan den andre dosen gis to uker etter den første. Etter de første to dosene kan det forventes en tilstrekkelig beskyttelse i den pågående flåttseasonen (se pkt. 5.1).

Den tredje dosen bør gis 5 til 12 måneder etter den andre dosen.

Etter den tredje dosen kan beskyttelsen forventes å vare i minst 3 år.

For å oppnå immunitet før flåttseasonens aktivitet begynner om våren, bør den første og andre dosen fortrinnsvis gis i løpet av vintermånedene. Vaksinasjonsskjemaet bør ideelt sett være fullført med den tredje vaksinasjonen innenfor samme flåttseason, eller i det minste før begynnelsen av den påfølgende flåttseasonen.

Grunnleggende immunisering	Dose	Vanlig skjema	Hurtigimmunisering – skjema
Første dose	0,5 ml	Valgt dato	Valgt dato
Andre dose	0,5 ml	1 til 3 måneder etter første vaksinasjon	14 dager etter første vaksinasjon
Tredje dose	0,5 ml	5 til 12 måneder etter andre vaksinasjon	5 til 12 måneder etter andre vaksinasjon

Boosterdoser

Personer 16-60 år

Den første booster dosen bør gis 3 år etter den tredje dosen (se punkt 5.1). Ytterligere booster doser skal gis hvert femte år etter den siste booster dosen.

Personer som er 60 år og eldre

Generelt skal intervallet av booster doser ikke overstige 3 år for personer eldre enn 60 år.

Boosterdose ≥ 16 til < 60 år	Dose	Tid
Første booster dose	0,5 ml	3 år etter tredje vaksinasjon
Påfølgende booster doser	0,5 ml	Hvert femte år

Boosterdose ≥ 60 år	Dose	Tid
Alle booster doser	0,5 ml	Hvert tredje år

Å utvide intervallet mellom noen av dosene (primærvaksinasjonsskjemaet og booster doser) kan gi vaksinerte en utilstrekkelig beskyttelse mot infeksjon (se pkt. 5.1). Dersom vaksinasjonsskjemaet blir avbrutt etter minimum to foregående vaksinasjoner er det imidlertid nok med én innhentingsdose for å kunne fortsette med vaksinasjonsskjemaet (se pkt. 5.1).

Personer med nedsatt immunforsvar (inkludert de som gjennomgår immunsuppressiv behandling)

Det finnes ikke kliniske data å basere doseanbefalinger på. Man bør vurdere å bestemme antistoffkonsentrasjonen 4 uker etter den andre dosen og gi ytterligere en dose dersom serokonversjon ikke er oppnådd ved dette tidspunktet. Det samme gjelder for enhver av de påfølgende dosene.

Administrasjonsmåte

TicoVac skal injiseres intramuskulært i overarmen (musculus deltoideus).

Kun i unntakstilfeller (til personer med blødersykdom eller hos personer som får antikoagulantia profylaktisk) kan vaksinen administreres subkutan (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er viktig å passe på at injeksjonen ikke gis intravaskulært (se punkt 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller rester fra fremstillingsprosessen (formaldehyd, neomycin, gentamicin, protaminsulfat). Kryssallergier mot andre aminoglykosider enn neomycin og gentamycin bør vurderes.

Alvorlig overfølsomhet overfor egg og kyllingproteiner (anafylaktisk reaksjon etter oralt inntak av eggprotein) kan føre til alvorlige allergiske reaksjoner hos følsomme personer (se også pkt. 4.4.). TBE-vaksinasjon skal utsettes hvis personen har en moderat eller alvorlig akutt sykdom (med eller uten feber).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som for alle injiserbare vaksiner skal egnet medisinsk behandling og overvåking alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter injisering av vaksinen.

Ikke alvorlig allergi mot eggproteiner er normalt ingen kontraindikasjon for vaksinasjon med TicoVac. Disse personene skal likevel kun vaksineres under medisinsk overvåking og med egnet medisinsk behandling av hypersensitivitetsreaksjoner tilgjengelig.

Dette legemidlet inneholder kalium og natrium, mindre enn 1 mmol per dose, dvs. så godt som 'kalium- og natriumfritt'.

Intravaskulær administrasjon må unngås, ettersom dette kan føre til alvorlige reaksjoner som inkluderer overfølsomhetsreaksjoner med sjokk.

Anbefalt administrasjonsmåte er intramuskulær injeksjon. Dette kan imidlertid være uhensiktsmessig hos personer med blødersykdommer eller hos personer som får antikoagulantia profylaktisk. Begrensede data fra friske voksne tyder på sammenlignbare immunresponser for subkutane boostervaksinasjoner sammenlignet med intramuskulære boostervaksinasjoner. Subkutan administrering kan imidlertid føre til en økt risiko for lokale bivirkninger. Det finnes ikke data for personer som er 60 år og eldre. Det finnes heller ikke data for subkutan administrering ved primær immunisering.

En beskyttende immunrespons vil ikke alltid fremkalles hos personer som får immunsuppressiv behandling.

Dersom det anses nødvendig å utføre serologiske undersøkelser for å fastslå behovet for booster doser, anbefales det at et kvalifisert laboratorium utfører testene. Dette skyldes at kryssreaksjon med pre-eksisterende antistoffer pga. naturlig eksponering eller tidligere vaksinasjon mot andre flavivirus (f.eks. japansk encefalitt-, gulfeber- eller Denguevirus) kan gi falske positive resultater.

Ved kjent eller mistenkt autoimmun sykdom hos den som skal vaksineres må risikoen for TBE-infeksjon veies opp mot risikoen for at TicoVac kan ha en uheldig innvirkning på sykdomsforløpet.

En grundig vurdering skal foretas ved avgjørelse om vaksinasjon av personer med cerebrale sykdommer, som for eksempel aktive demyeliniserende lidelser eller dårlig kontrollert epilepsi.

Det finnes ingen data vedrørende post-eksponeringsprofylakse med TicoVac.

Som for alle vaksiner er det mulig at TicoVac ikke gir en fullstendig beskyttelse av den vaksinerte. For detaljer vedrørende administrasjon av preparatet hos personer som er 60 år og eldre og hos personer med nedsatt immunforsvar, se pkt. 4.2.

Et flåttbitt kan også overføre andre infeksjoner enn TBE, inklusive visse patogener som enkelte ganger kan gi et klinisk bilde som likner TBE. TBE-vaksiner beskytter ikke mot *Borrelia*-infeksjon. En vaksinert person med kliniske tegn og symptomer på mulig TBE-infeksjon skal derfor undersøkes nøye med henblikk på andre årsaker til infeksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Samtidig administrering av TicoVac og andre vaksiner skal kun gjøres i henhold til offisielle anbefalinger. Dersom andre vaksiner skal injiseres samtidig skal de gis på ulike injeksjonssteder og helst i forskjellig arm.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke data fra bruk av TicoVac hos gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om TicoVac utskilles i morsmelk.

Under graviditet og amming skal TicoVac derfor kun gis når det er veldig viktig å oppnå beskyttelse mot TBE-infeksjon, og kun etter en grundig nytte/risiko-vurdering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

TicoVac antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Man bør likevel være oppmerksom på at synsforstyrrelser eller svimmelhet kan inntreffe.

4.8 Bivirkninger

Frekvensene som angis i tabellen nedenfor er for enkeltvaksinasjoner og har blitt beregnet basert på en samlet analyse av bivirkninger fra 7 kliniske studier utført med TicoVac (2,4 mikrogram) hos personer i alderen 16 til 65 år, som fikk 3 vaksinasjoner (3512 personer etter den første vaksinasjonen, 3477 etter den andre vaksinasjonen, og 3274 etter den tredje vaksinasjonen).

Bivirkninger i dette avsnittet er oppført i henhold til den anbefalte frekvensinndelingen:

Bivirkninger fra kliniske studier

Organklasse-system	Frekvens			
	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Lymfadenopati	
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer		Hodepine		Somnolens
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo ¹
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Brekninger	Diaré Abdominal smerte
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi Artralgi		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet, f. eks. smerte på injeksjonsstedet	Tretthet Sykdomsfølelse	Pyreksi Blødning på injeksjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet, slik som • Erytem • Indurasjon • Hevelse • Kløe • Parestesi • Varmefølelse

¹ Frekvensen av vertigo er basert på forekomsten som ble rapportert etter første vaksinerings (n=3512). Vertigo ble ikke rapportert etter andre eller tredje vaksinasjon.

Bivirkninger etter markedsføring

Følgende ytterligere bivirkninger er rapportert etter markedsføring.

Organklasser	Frekvens *
	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpes zoster (utløst hos pre-eksponerte pasienter)
Forstyrrelser i immunsystemet	Utløsning eller forverring av autoimmune lidelse (f. eks. multipl sklerose), anafylaktisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer	Demyeliniserende lidelser (akutt disseminert encefalomyelitt, Guillain-Barré syndrom, myelitt, tverrgående myelitt), encefalitt, kramper, aseptisk meningitt, meningisme, sensoriske abnormiteter og motorisk dysfunksjon (facialis paresis, paralyse/paresis, nevritt, hypoestesi, parestesi), nevralgi, optisk nevritt, svimmelhet
Øyesykdommer	Nedsatt syn, fotofobi, øyesmerter
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus
Hjertesykdommer	Takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné
Hud- og underhudssykdommer	Urticaria, utslett (erytematøs, makulopapulært), kløe, dermatitt, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter, hevelse i ledd, nakkesmerter, stivhet i muskler/skjelett (inkludert stivhet i nakke), smerter i ekstremiteter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Gangforstyrrelse, frysninger, influensaliknende sykdom, asteni, ødem, redusert leddbevegelighet ved injeksjonsstedet slik som leddsmerte, knutedannelse og inflammasjon

*Den øvre grensen til 95 % konfidensintervallet av hendelsens frekvens er beregnet ut fra $3/n$ hvor n representerer antallet personer inkludert i alle kliniske studier med TicoVac. Den beregnede frekvensen "sjeldne" representerer den teoretiske maksimale frekvensen for disse hendelsene.

I en liten sammenlignende studie på immunrespons etter intramuskulær og subkutan administrering av TicoVac hos friske voksne, førte subkutan administrering til en høyere lokal reaktogenisitetsprofil, spesielt hos kvinner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert. På grunn av vaksinenes presentasjonsform er overdosering av volum lite sannsynlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Encefalittvaksiner, ATC-kode: J07B A01

Preparatets farmakodynamiske effekt består av dets evne til å indusere en tilstrekkelig høy konsentrasjon av anti-TBE antistoff for å gi beskyttelse mot TBE-virus.

Den beskyttende effekten av en tidligere formulering av TBE-vaksine er vist i en overvåkningsstudie som har pågått kontinuerlig siden 1984 på den østerrikske befolkningen. I denne overvåkningsstudien er det beregnet en beskyttelseseffekt på mer enn 90 % etter andre vaksinasjon, og mer enn 97 % etter fullført primærvaksinasjonsskjema (3 doser).

Overvåkningen gjort blant den totale østerrikske befolkningen i årene 2000 til 2006, viste en beskyttelsesgrad på 99 %, uten noen statistisk signifikant forskjell mellom aldersgruppene hos personer som var vaksinert regelmessig. Beskyttelsesgraden er minst like høy etter de to første vaksinedosene etter skjema for vanlig og for hurtig vaksinasjon, dvs. før fullført primærvaksinasjonsskjema med den tredje dosen. Hos de som tidligere hadde fått uregelmessig vaksinasjon er beskyttelsesgraden signifikant lavere.

I kliniske studier med TicoVac defineres seropositivitet som enten en ELISA-verdi > 126 VIE U/ml eller NT-titre ≥ 10 . Samlede data for seropositivitetsrater bestemt med ELISA og NT 21 dager etter den andre og den tredje vaksinedosen i det vanlige og i det hurtige vaksinasjonsskjema er angitt i tabell 1 og 2.

Tabell 1: Vanlig vaksinasjonsskjema, samlede seropositivitetsrater¹ påvist ved ELISA og NT hos personer i alderen 16-65 år

Dose	ELISA ²		NT ²	
	2.	3.	2.	3.
Seropositivitetsrate¹, % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

¹- Evaluert 21 dager etter hver dose

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

Tabell 2: Hurtig vaksinasjonsskjema, samlede seropositivitetsrater¹ påvist ved ELISA og NT

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

¹- Evaluert 21 dager etter hver dose

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

De høyeste seropositivitetsratene påvist ved ELISA og NT i begge aldersgruppene ble oppnådd etter den tredje dosen. Det er derfor nødvendig å fullføre primærvaksinasjonsskjema med tre doser for å oppnå beskyttende antistoffnivåer hos nesten alle mottakere.

Hurtig immunisering med TicoVac resulterte i høy seropositivitet bestemt av NT så tidlig som 14 dager etter den andre vaksinasjonen (89,3 %) og 7 dager etter den tredje vaksinasjonen (91,7 %).

Resultater fra en oppfølgingsstudie som undersøkte vedvarende tilstedeværelse av TBE antistoffer støtter behovet for den første boostervaksinasjon ikke senere enn tre år etter primærvaksinasjonen. Hos voksne i alderen opp til 50 år er seropositivitetsratene bestemt av NT fortsatt høye i inntil 5 år etter den første boostervaksinasjonen (94,3 %); kun noe lavere rater ($> 90,2$ %) ble observert hos personer i alderen 50-60 år, dette støtter et 5-års boosterintervall fra den første booster og utover for personer under 60 års alder.

Vaksinasjon med TicoVac induserer statistisk ekvivalente titre av TBE-virus nøytraliserende antistoffer mot følgende TBE-virusstammer: den vestlige/sentraleuropeiske (W-TBEV/CEEV), den

sibirske (S-TBEV) og den fra det fjerne Østen (FE-TBEV). I en publisert klinisk studie ble betraktelig mengde kryss-nøytraliserende antistoffer også induisert mot Omsk Hemorrhagic Fever virus, imidlertid var titre lavere enn mot TBE-virus subtypene.

En studie av varighet av immunologisk hukommelse ble utført hos personer fra 6 år og eldre med vaksinasjonsintervaller som var lengre enn anbefalt. Hos personer som hadde fått minst én primærdose tidligere, var én enkelt oppfølgingsvaksinasjon med TicoVac tilstrekkelig til å fremkalle en anamnestic antistoffrespons (målt ved ELISA) hos 99 % av voksne (≥ 16 til <60 år) og hos 96 % av voksne ≥ 60 år, uavhengig av tid siden siste vaksinasjon (≤ 20 år). Det finnes ikke tilgjengelige data for antistoffrespons målt ved NT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Human albumin
Natriumklorid
Dinatriumfosfatdihydrat
Kaliumdihydrogenfosfat
Vann til injeksjonsvæsker
Sukrose
Aluminiumhydroksid, hydrert

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Oppbevar sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelstopper (halogenbutylgummi).
Pakningsstørrelser: 1 og 10 sprøyter er tilgjengelig.
Pakningen kan inneholde ingen kanyler eller 1 separat kanylen per sprøyte. Kanylen er steril og kun til engangsbruk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hver ferdigfylt sprøyte er pakket i et blister. Åpningen i blisterforseglingen er der for å balansere fuktigheten under den anbefalte oppvarmingen før administrering av vaksinen. Åpne blisteret ved å fjerne lokket for å ta ut sprøyten. Sprøyten skal ikke presses gjennom blisteret.

For subkutan administrering, se pkt. 6.6.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La vaksinen oppnå romtemperatur før den gis.

Rist den ferdigfylte sprøyten godt før injisering slik at suspensjonen blandes godt. Etter omristing er TicoVac en offwhite, blakket homogen suspensjon. Vaksinen må inspiseres visuelt for fremmedpartikler og/eller endret fysisk utseende før den gis. Dersom noe av dette observeres skal vaksinen kastes.

Etter fjerning av beskyttelseshetten bør kanylen umiddelbart kobles til, og nåleskjuleren fjernes før administrering. Når kanylen er koblet til skal vaksinen administreres umiddelbart. Ved unntaksvise administrering som subkutan injeksjon skal en passende kanyle benyttes.

Rester av ikke anvendt vaksine og avfall bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Vaksinasjonen skal dokumenteres av legen og lot/batch-nummeret registreres. En avtakbar klistreetikett med lot/batch-nummeret finnes på hver ferdigfylte sprøyte.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-2187

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.03.2004
Dato for siste fornyelse: 19.07.2006

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2021