

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

FSME-IMMUN 0,5 ml suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv krpeljnog encefalitisa, inaktivirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

virus krpeljnog encefalitisa^{1,2} (soj Neudörfl) 2,4 mikrograma
¹adsorbiran na aluminijev hidroksid, hidratizirani (0,35 miligrama Al³⁺)
²umnožen na fibroblastima pilećih embrija (CEF stanice: eng. *Chick Embryo Fibroblast Cells*)

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Nakon protresanja, cjepivo je bjelkasta, opalescentna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

FSME-IMMUN 0,5 ml indiciran je za aktivnu (profilaktičnu) imunizaciju protiv krpeljnog encefalitisa (KE) u osoba u dobi od 16 godina i više.

Primjena FSME-IMMUN 0,5 ml cjepiva treba se temeljiti na službenim preporukama vezano uz potrebu i raspored cijepljenja protiv KE.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored primarnog cijepljenja

Raspored primarnog cijepljenja jednak je za sve osobe u dobi od 16 godina i više i sastoji se od tri doze cjepiva FSME-IMMUN 0,5 ml.

Prvu i drugu dozu potrebno je dati u razmaku od 1 do 3 mjeseca.

Ako postoji potreba za brzim postizanjem imunološkog odgovora, drugu dozu se može dati dva tjedna nakon prve doze.

Nakon prve dvije doze može se očekivati dostatna zaštita tijekom postojeće sezone krpelja (vidjeti dio 5.1).

Treću dozu potrebno je dati 5 do 12 mjeseci nakon drugog cijepljenja. Očekuje se da će nakon treće doze zaštita trajati najmanje 3 godine.

Kako bi se postigao imunitet prije početka sezonske aktivnosti krpelja (proljeće), najbolje je prvu i drugu dozu dati u zimskim mjesecima. Idealno bi bilo završiti raspored cijepljenja davanjem treće doze tijekom iste sezone krpelja ili barem prije početka iduće sezone krpelja.

Primarno cijepljenje	Doza	Osnovni raspored	Raspored brze imunizacije
1. doza	0,5 ml	odabrani datum	odabrani datum
2. doza	0,5 ml	1 do 3 mjeseca nakon 1. cijepljenja	14 dana nakon 1. cijepljenja
3. doza	0,5 ml	5 do 12 mjeseci nakon 2. cijepljenja	5 do 12 mjeseci nakon 2. cijepljenja

Docjepljivanja

Osobe u dobi od 16 do 60 godina života

Prvo docjepljivanje potrebno je provesti 3 godine nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

Sljedeća docjepljivanja potrebno je provoditi svakih 5 godina nakon posljednjeg docjepljivanja.

Osobe u dobi od 60 godina i starije

Općenito, u osoba iznad 60 godina života razdoblja između docjepljivanja ne bi trebala biti duža od tri godine.

Docjepljivanje ≥ 16 do < 60 godina	Doza	Raspored
1. docjepljivanje	0,5 ml	3 godine nakon 3. cijepljenja
sljedeća docjepljivanja	0,5 ml	svakih 5 godina

Docjepljivanje ≥ 60 godina	Doza	Raspored
sva docjepljivanja	0,5 ml	svake 3 godine

Produljenje intervala između bilo koje od doza (rasporeda primarnog cijepljenja i docjepljivanja) može dovesti do neodgovarajuće zaštite od infekcije (vidjeti dio 5.1). Međutim, u slučaju prekinutog rasporeda cijepljenja s najmanje 2 prethodna cijepljenja, za njegov nastavak je dovoljna jedna nadoknadna doza (vidjeti dio 5.1).

Osobe s oslabljenim imunološkim sustavom (uključujući one na imunosupresivnoj terapiji)

Nema specifičnih kliničkih podataka na kojima bi se temeljile preporuke doziranja. Ipak, treba uzeti u obzir određivanje koncentracije protutijela četiri tjedna nakon druge doze i primjenu dodatne doze ako nema dokaza serokonverzije. Na jednaki način treba postupiti i sa sljedećim dozama.

Način primjene

Cjepivo je potrebno primijeniti intramuskularnom injekcijom u mišić nadlaktice (deltoidni mišić).

Samo u iznimnim slučajevima (u osoba s poremećajem krvarenja ili u osoba koje primaju profilaktičku antikoagulaciju) cjepivo se može primijeniti supkutano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Injekcija se mora primijeniti uz veliki oprez, kako bi se izbjegla slučajna primjena u venu (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili ostatne tvari iz proizvodnog postupka (formaldehid, neomicin, gentamicin, protaminsulfat). U obzir je potrebno uzeti i križne alergije s ostalim aminoglikozidima osim neomicina i gentamicina.

Teška preosjetljivost na jaja i pileće proteine (anafilaktička reakcija nakon oralnog uzimanja proteina jajeta) može uzrokovati teške alergijske reakcije u senzibiliziranih osoba (vidjeti također dio 4.4). Nužno je odgoditi cijepljenje protiv KE ako osoba boluje od umjerene ili teške akutne bolesti (sa ili bez vrućice).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao kod svih cjepiva koja se primjenjuju injekcijom, potrebno je osigurati prikladan hitni tretman te stručni nadzor u slučaju rijetke anafilaksije koja može uslijediti nakon primjene cjepiva.

Umjerena alergija na proteine jaja obično ne predstavlja kontraindikaciju cijepljenju s FSME-IMMUN 0,5 ml. Bez obzira na to, takve osobe smije se cijepiti samo pod odgovarajućim stručnim nadzorom u ustanovama gdje će im u slučaju reakcija preosjetljivosti biti osigurano hitno liječenje.

Razine kalija i natrija u ovom lijeku su manje od 1 mmol po dozi, tj. lijek sadrži zanemarive količine kalija i natrija.

Mora se izbjeći primjena u venu, jer to može dovesti do teških reakcija, uključujući reakcije preosjetljivosti sa šokom.

Cjepivo se preporučuje primijeniti intramuskularno. Međutim, to možda nije prikladno u osoba s poremećajem krvarenja ili osoba koje primaju profilaktičku antikoagulaciju. Ograničeni podaci u zdravih odraslih osoba sugeriraju usporedivi imunološki odgovor na supkutano docjepljivanje u usporedbi s intramuskularnim docjepljivanjem. Međutim, supkutana primjena može dovesti do povećanog rizika od lokalnih nuspojava. Nema podataka o ispitanicima u dobi od 60 godina i starijim. Nadalje, nisu dostupni podaci za supkutano primarno cijepljenje.

U osoba koje primaju imunosupresivnu terapiju možda se neće moći postići zaštitni imunološki odgovor.

Kad god je potrebno serološko testiranje da bi se odredila potreba za dodatnim dozama, ispitivanje je potrebno izvesti u iskusnom, kvalificiranom laboratoriju. To je potrebno zbog križnih reakcija s postojećim protutijelima nastalim zbog prirodne izloženosti ili prethodnih cijepjenja protiv drugih flavivirusa (npr. japanskog encefalitisa, žute groznice, denga groznice, koji mogu dati lažno pozitivne rezultate).

U slučaju poznate autoimune bolesti ili sumnje na autoimunu bolest kod potencijalnog primatelja cjepiva, mora se procijeniti rizik od infekcije KE u odnosu na rizik od mogućeg štetnog učinka cjepiva FSME-IMMUN 0,5 ml na tijek autoimune bolesti.

Potreban je oprez pri razmatranju potrebe za cijepljenjem osoba s postojećim cerebralnim bolestima kao što su aktivne demijelinizacijske bolesti ili slabo kontrolirana epilepsija.

Podaci o postekspozicijskoj profilaksi KE sa cjepivom FSME-IMMUN 0,5 ml nisu dostupni. Kao i druga cjepiva, FSME-IMMUN 0,5 ml ne može zaštititi potpuno sve cijepljene osobe protiv infekcije za koju je namijenjeno. Detalje o primjeni cjepiva osobama u dobi od 60 godina i starijim i osobama s oštećenjem imunološkog sustava vidjeti u dijelu 4.2.

Ugriz krpelja može prenijeti i druge infekcije osim KE, uključujući određene patogene koji ponekad mogu uzrokovati kliničku sliku nalik krpeljnog encefalitisa. Cjepiva protiv KE ne pružaju zaštitu protiv infekcija bakterijama roda *Borrelia*. Stoga je pojavu kliničkih znakova i simptoma moguće infekcije KE u cijepljenih osoba potrebno temeljito istražiti zbog mogućih drugih uzroka bolesti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim cjepivima ili lijekovima. Primjenu drugih cjepiva u isto vrijeme kad i FSME-IMMUN 0,5 ml potrebno je provoditi samo prema službenim preporukama. Ako se istodobno primjenjuju i druga cjepiva injekcijom, potrebno ih je primijeniti na različita mjesta poželjno u različite udove.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cjepiva FSME-IMMUN 0,5 ml u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se FSME-IMMUN 0,5 ml u majčino mlijeko.

Zbog toga se cjepivo FSME-IMMUN 0,5 ml smije primijeniti tijekom trudnoće i dojenja samo kad se smatra hitnim postizanje zaštite od infekcije KE i nakon pažljivog razmatranja odnosa potencijalnog rizika i koristi od cijepjenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mala je vjerojatnost da će FSME-IMMUN 0,5 ml utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ipak, potrebno je uzeti u obzir moguću pojavu smanjenja vida ili omaglice.

4.8 Nuspojave

Učestalosti prikazane u donjoj tablici su po cijepjenju i izračunate su na temelju objedinjene analize nuspojave iz 7 kliničkih ispitivanja provedenih s cjepivom FSME-IMMUN 0,5 ml (2,4 µg) u osoba u dobi od 16 do 65 godina koji su primili 3 cijepjenja (3512 nakon prvog cijepjenja, 3477 nakon drugog cijepjenja i 3274 nakon trećeg cijepjenja).

Nuspojave navedene u ovom dijelu podijeljene su prema preporučenoj kategorizaciji za prikaz učestalosti nuspojave:

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			
	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do < 1/10)	Manje često (≥1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥1/10 000 do < 1/1000)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			limfadenopatija	
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		nesanica
Poremećaji uha i labirinta				vertoglavica ¹
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	povraćanje	proljevanje bol u abdomenu
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija artralgija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene cjepiva npr. bol na mjestu primjene cjepiva	umor malaksalost	pireksija krvarenje na mjestu primjene cjepiva	reakcije na mjestu primjene cjepiva kao što su <ul style="list-style-type: none">• eritem• induracija• oticanje• pruritus• parestezija• toplina

¹ Učestalost vertoglavice temelji se na stopi učestalosti prijavljenoj nakon prvog cijepjenja (n=3512). Vertoglavica nije prijavljena nakon drugog i trećeg cijepjenja.

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost*
	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije	herpes zoster (pojavio se u prethodno izloženih bolesnika)
Poremećaji imunološkog sustava	pogoršanje autoimunih bolesti (npr. multipla skleroza), anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	demijelinizacijski poremećaji (akutni diseminirani encefalomijelitis, Guillian Barréov sindrom, mijelitis, poprečni mijelitis, encefalitis, konvulzije, aseptični meningitis, meningizam, poremećaji osjeta i motorička disfunkcija (facijalna paraliza/pareza, paraliza/pareza, neuritis, hipoestezija, parestezija), neuralgija, optički neuritis, omaglica
Poremećaji oka	oštećenje vida, fotofobija, bol u oku
Poremećaji uha i labirinta	tinitus
Srčani poremećaji	tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, osip (eritematozni, makulopapulozni), pruritus, dermatitis, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima, oticanje zglobova, bol u vratu, ukočenost mišića (uključujući ukočenost vrata), bol u udovima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	poremećaj hoda, zimica, bolest nalik gripi, astenija, edem, oštećenje pokretljivosti zgloba na mjestu primjene cjepiva kao što je bol u zglobu, kvržice i upala

* Gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti (eng. *confidence interval*) za učestalost događaja izračunata je s $3/n$, gdje n predstavlja broj ispitanika uključenih u sva klinička ispitivanja cjepiva FSME-IMMUN 0,5 ml. Stoga se izračunata učestalost „rijetko“ odnosi na teorijsku maksimalnu učestalost za te događaje.

U maloj komparativnoj studiji imunološkog odgovora nakon intramuskularne i supkutane primjene FSME-IMMUN u zdravih odraslih osoba, supkutana primjena dovela je do većeg lokalnog profila reaktogenosti, posebno u žena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja. Zbog pakiranja cjepiva, slučajno predoziranje volumenom je malo vjerojatno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Cjepiva, cjepiva protiv encefalitisa, ATK oznaka: J07BA01

Farmakodinamički učinak cjepiva očituje se u poticanju organizma na proizvodnju dovoljno visoke koncentracije anti-KE antitijela, što ima za posljedicu razvoj zaštite od virusa KE.

Stopa zaštite prethodne generacije cjepiva protiv KE određena je tijekom stalnog praćenja provedenog među ukupnom austrijskom populacijom od 1984. godine. U tom praćenju izračunata je stopa zaštite od preko 90% nakon drugog cijepljenja te više od 97% nakon završetka rasporeda primarnog cijepljenja (3 doze).

Na temelju daljnjeg praćenja provedenog na ukupnoj austrijskoj populaciji tijekom 2000. do 2006. godine, izračunata stopa zaštite bila je 99% bez statistički značajnih razlika između starosnih skupina u redovito cijepljenih osoba. Stopa zaštite je barem toliko visoka i nakon prve dvije doze cjepiva, prema osnovnom i brzom rasporedu cijepljenja tj. prije završetka rasporeda primarnog cijepljenja trećom dozom cjepiva. U osoba koje nisu bile redovito cijepljene stopa zaštite je značajno niža.

U kliničkim ispitivanjima s FSME-IMMUN 0,5 ml, seropozitivnost je određena kao ELISA vrijednosti >126 VIE U/ml ili NT titar ≥ 10 . Stope seropozitivnosti 21 dan nakon drugog i trećeg cijepljenja prema osnovnom i brzom rasporedu cijepljenja određene ELISAom i NTom zajedno su prikazane u tablici 1 i tablici 2.

Tablica 1.
Osnovni raspored imunizacije, zajedno prikazane stope seropozitivnosti¹ određene ELISAom i NTom u ispitanika dobi 16-65 godina

Doza	ELISA ²		NT ²	
	druga	treća	druga	treća
Stopa seropozitivnosti¹, % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tablica 2.
Raspored brze imunizacije, zajedno prikazane stope seropozitivnosti¹ određene ELISAom i NTom

Doza	ELISA ²		NT ²	
	druga	treća	druga	treća
Stopa seropozitivnosti u ispitanika u dobi 16-49 godina, % (n/N)	86, (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Stopa seropozitivnosti u ispitanika u dobi ≥ 50 godina, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ – procijenjeno 21 dan nakon svake doze

² – granična vrijednost za seropozitivnost: ELISA >126 VIE U/ml; NT $\geq 1:10$

Najviše stope seropozitivnosti određene ELISAom i NTom u obje dobne skupine postignute su nakon primjene treće doze. Stoga je za postizanje zaštitne razine protutijela u gotovo svih primatelja cjepiva, potrebno završiti raspored primarnog cijepljenja primjenom triju doza.

Brza imunizacija cjepivom FSME-IMMUN 0,5 ml rezultirala je visokom stopom seropozitivnosti određenom NTom, već 14 dana nakon drugog cijepljenja (89,3%) i 7 dana nakon trećeg cijepljenja (91,7%).

Rezultati iz nastavnog ispitivanja u kojem se utvrđivala daljnja prisutnost protutijela na KE ukazuju da je prvo docjepljivanje potrebno provesti ne dulje od tri godine nakon primarnog cijepljenja. Stope seropozitivnosti određene NTom u odraslih u dobi do 50 godina ostale su visoke do 5 godina nakon prvog docjepljivanja (94,3%); dok su neznatno niže stope zabilježene u ispitanika u dobi od 50 do 60 godina ($>90,2\%$), što ukazuje da je nakon prvog docjepljivanja osoba mlađih od 60 godina, daljnja docjepljivanja potrebno provoditi svakih 5 godina.

Cijepljenje cjepivom FSME-IMMUN potiče stvaranje statistički ekvivalentnih titara neutralizirajućih protutijela na sojeve virusa KE prisutne u Europi, Sibiru i Dalekom Istoku. Također je u objavljenom kliničkom ispitivanju, utvrđen značajan porast križno neutralizirajućih protutijela na virus Omske hemoragijske groznice, iako je njihov titar bio niži nego na podvrste (sojeve) virusa KE.

Provedena je studija o postojanosti imunološkog pamćenja u osoba od 6 godina i starijih čiji su intervali između cijepljenja bili duži od preporučenih. U osoba koje su primile u prošlosti barem jednu

primarnu dozu, jedno nadoknadno cijepljenje s cjepivom FSME-IMMUN 0,5 ml je moglo izazvati anamnestički odgovor protutijela mjerenih ELISAom u 99% odraslih ≥ 16 - < 60 godina i u 96% odraslih ≥ 60 godina, bez obzira na vrijeme koje je prošlo od posljednjeg cijepljenja (≤ 20 godina). Nema raspoloživih podataka o odgovoru protutijela mjerenih NTom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

albumin, ljudski
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
kalijev dihidrogenfosfat
voda za injekcije
saharoza
aluminijev hidroksid, hidratizirani

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo se cjepivo ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) sa čepom klipa (halogenobutilna guma). Dostupne su veličine pakiranja od 1 i 10. Pakiranje može biti bez priložene igle ili s jednom odvojenom priloženom iglom po štrcaljki. Igla je sterilna i namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Svaka napunjena štrcaljka pakirana je u blister. Blister namjerno nije do kraja zataljen kako bi se u njemu spriječilo nakupljanje vlage tijekom preporučenog postizanja temperature cjepiva prije primjene. Da bi se izvadila štrcaljka potrebno je otvoriti blister uklanjanjem pokrova. Ne istiskujte štrcaljku kroz blister.

Za supkutanu primjenu vidjeti dio 6.6.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nužno je da cjepivo prije primjene postigne sobnu temperaturu. Cjepivo treba dobro protresti prije primjene da bi se temeljito izmiješala suspenzija. Nakon protresanja, FSME-IMMUN 0,5 ml je bjelkasta, opalescentna, homogena suspenzija. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti sadrži li cjepivo strane čestice i/ili je promijenjen izgled. U slučaju da se bilo što od toga primijeti, cjepivo se ne smije primijeniti.

Nakon uklanjanja zatvarača s vrha štrcaljke, odmah pričvrstite iglu i uklonite zaštitni pokrov igle prije primjene. Jednom kada se igla pričvrsti na štrcaljku, cjepivo se mora odmah primijeniti. U iznimnim slučajevima supkutane primjene, treba primijeniti odgovarajuću iglu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Nužno je da liječnik dokumentira primjenu cjepiva i zabilježi broj serije. Na svakoj štrcaljki se nalazi naljepnica s podacima koja se može odvojiti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-946437793

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. veljače 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: /.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. kolovoza 2021.