LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

11. november 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

TicoVac, injektionsvæske, suspension, fyldt injektionssprøjte

0. D.SP.NR.
22106

1. LÆGEMIDLETS NAVN
TicoVac

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Skovflåtbåren encephalitis vaccine (hel, inaktiveret virus).

En dosis (0,5 ml) indeholder:

Skovflåtbåren encephalitis virus[1,2] (Neudoerfl stamme) 2,4 µg
[1]adsorberet på aluminiumhydroxid, hydreret (0,35 mg Al^{3+})
[2]fremstillet i kyllingeembryofibroblastceller (CEF celler)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, suspension, fyldt injektionssprøjte.
Vaccinen er efter omrystning en off-white, uigennemsigtig suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
TicoVac er indiceret til aktiv (profylaktisk) immunisering mod skovflåtbåren encephalitis (TBE) af personer, som er 16 år eller ældre.

TicoVac skal gives på grundlag af officielle anbefalinger vedrørende behovet for og tidspunktet for vaccination mod TBE.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Primært vaccinationsforløb
Det primære vaccinationsforløb er det samme for alle personer på 16 år eller ældre og består af tre doser TicoVac.
Den første og anden dosis skal gives med 1-3 måneders interval. Hvis der er behov for at opnå et hurtigt immunresponse, kan anden dosis gives to uger efter første dosis. Der forventes sufficient beskyttelse for den igangværende skovflåtsæson efter de første to doser. Den tredje dosis bør gives mellem 5-12 måneder efter den anden vaccination.

Efter tredje dosis forventes beskyttelsen at vare 3 år.
For at opnå immunitet før skovflåten begynder sin aktivitet om foråret, anbefales det at give første og anden dosis i løbet af vintermånederne. Ideelt set bør vaccinations-programmet afsluttes med den tredje vaccination inden for den samme skovflåtsæson eller senest før den næste skovflåtsæson starter.

Basis immunisering	Dosis	Konventionelt program	Hurtig immuniseringsskema
1. dosis	0,5 ml	Fastsat dato	Fastsat dato
2. dosis	0,5 ml	1-3 måneder efter 1. vaccination	14 dage efter 1. vaccination
3. dosis	0,5 ml	5-12 måneder efter 2. vaccination	5-12 måneder efter 2. vaccination

Boosterdosis
Personer fra 16 til 60 år
Den første boosterdosis bør gives3 år efter den tredje dosis (se pkt. 5.1). Efterfølgende boosterdoser bør gives hvert 5. år efter seneste boosterdosis.

Personer på 60 år eller ældre
Generelt skal boosterdosis intervallet, for personer over 60 år, ikke overstige 3 år.

Boosterdosis ≥ 16 til < 60 år	Dosis	Tidspunkt
1. booster	0,5 ml	3 år efter 3. vaccination
Efterfølgende boosterdoser	0,5 ml	Hvert 5. år

Boosterdosis ≥ 60 år	Dosis	Tidspunkt
Alle boosterdoser	0,5 ml	Hvert 3. år

Hvis intervallet mellem hvilken som helst af doserne (primære vaccinationsprogram og boosterdoser) forlænges, kan det betyde ufuldstændig beskyttelse mod infektion (se pkt. 5.1). Hvis vaccinationsplanen afbrydes for mindst to foregående vaccinationer, er en enkelt *catch up*-dosis imidlertid tilstrækkelig til at fortsætte vaccinationsplanen (se pkt. 5.1).

Personer med svækket immunsystem (inklusive dem, som får immunsuppressiv behandling)
Der findes ingen specifikke kliniske data, som kan danne grundlag for dosis anbefalinger. Imidlertid kan det overvejes at bestemme antistofkoncentration fire uger efter den anden dosis samt indgivelse af en ekstra dosis, hvis der ikke er noget bevis for serokonversion på dette tidspunkt. Det samme gør sig gældende for de efterfølgende doser.

<u>Administration</u>
Vaccinen bør gives som intramuskulær injektion i overarmen (musculus deltoideus).

Vaccinen kan i særlige tilfælde indgives subkutant (hos patienter med hæmoragiske forstyrrelser eller hos patienter, der får profylaktiske antikoagulantia) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Der må udvises omhu for at undgå intravaskulær indgivelse (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller restsubstanser fra fremstillingen (formaldehyd, neomycin, gentamycin, protaminsulfat). Krydsallergi med andre aminoglykosider end neomycin og gentamycin bør overvejes.

Alvorlig overfølsomhed over for æg og hønseproteiner (anafylaktisk reaktion efter oral indtagelse af æggeprotein) kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner hos sensibiliserede individer (se pkt. 4.4).
TBE-vaccination bør udsættes, hvis personen lider af en moderat eller alvorlig akut sygdom (med eller uden feber).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som for alle vacciner der indgives ved injektion bør passende akut behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk hændelse efter indgivelse af vaccinen.

Ikke-alvorlig allergi over for æggeprotein udgør normalt ikke en kontraindikation over for vaccination med TicoVac. Dog bør sådanne personer kun vaccineres under passende opsyn, og faciliteter for akutbehandling af overfølsomhedsreaktioner bør være tilgængelig.

Niveauet af kalium og natrium er mindre end 1 mmol per dosis, svarende til essentielt "kalium og natrium-fri".

Intravaskulær indgivelse skal undgås, da dette kan føre til alvorlige reaktioner inklusive overfølsomhedsreaktioner med chok.

Den anbefalede administrationsvej er intramuskulær. Dette kan være uhensigtmæssig hos patienter med en hæmoragisk forstyrrelse eller hos patienter, der får profylaktiske antikoagulantia. Begrænsede data hos raske voksne tyder på et sammenligneligt immunrespons for subkutane boostervaccinationer og intramuskulære booster-vaccinationer. Subkutan administration kan dog føre til en øget risiko for lokale bivirkninger. Der er ikke tilgængelige data for personer på 60 år eller ældre. Der er heller ikke tilgængelige data om primær immunisering ved subkutan administration.

Et beskyttende immunrespons opnås eventuelt ikke hos personer i immunsuppressions-behandling. Når serologisk test vurderes at være nødvendig for at fastsætte behovet for en yderligere dosis, bør testen udføres hos et rutineret og kvalificeret laboratorium. Dette skyldes risikoen for falske positive resultater, hvilket kan skyldes en krydsreaktion med allerede, eksisterende antistoffer grundet naturlig eksponering eller tidligere vaccination mod andre flavivira (f.eks. japansk encephalitis, gul feber, dengue virus).

I tilfælde af kendt eller mistænkt autoimmun sygdom hos modtageren skal risikoen for en TBE-infektion afvejes mod risikoen for, at TicoVac kan have en bivirkning på forløbet af den auto-immune sygdom.

Forsigtighed er nødvendig, når behovet for vaccination af personer med præ-eksisterende cerebrale forstyrrelser overvejes, f.eks. ved aktiv demyeliserende forstyrrelser eller dårlig kontrolleret epilepsi. Der findes ingen data omhandlende post-ekspositionsprofylakse med TicoVac.

Som for alle vacciner yder TicoVac ikke fuldstændigt beskyttelse for alle vaccinerede, mod den infektion den er beregnet til at forebygge. For detaljer omkring administrering af produktet til ældre personer på 60 år eller ældre samt personer med nedsat immunforsvar, se pkt. 4.2.

Skovflåtbid kan overføre andre infektioner end TBE omfattende patogener, der sommetider kan forårsage et klinisk billede, som ligner det for skovflåtbåren encephalitis. TBE-vacciner beskytter ikke mod Borrellia infektion. Derfor bør forekomst af kliniske tegn og symptomer på mulig TBE-infektion hos en vaccineret analyseres for muligheden for alternative årsager.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der har ikke været udført interaktionsstudier med andre vacciner eller lægemidler. Indgivelsen af andre vacciner samtidig med TicoVac bør kun gøres i overensstemmelse med officielle anbefalinger. Hvis andre vacciner til injektion gives samtidig, bør indgivelserne udføres på forskellige steder og helst i forskellige lemmer.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data om brug af TicoVac til gravide kvinder.

Amning

Det vides ikke, om TicoVac overføres til modermælk.

Derfor bør TicoVac kun indgives under graviditet og til ammende kvinder, når det anses for vigtigt for at opnå beskyttelse mod TBE-infektion og efter omhyggelig overvejelse af risiko-fordel-forholdet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.
TicoVac påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad en persons evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.
Imidlertid bør det tages i betragtning, at visuelle forstyrrelser eller svimmelhed kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Hyppighed angivet i tabellen nedenfor er per vaccination og er udregnet på basis af poolede analyser af bivirkninger fra 7 kliniske studier med TicoVac (2,4 µg) til personer i

alderen 16-65 år og som modtog 3 vaccinationer (3512 personer efter første vaccination, 3477 efter anden vaccination og 3274 efter tredje vaccination).
Bivirkningerne og deres hyppigheder er anført herunder:

Bivirkninger fra kliniske studier

System organklasse	Hyppighed			
	Meget almindelig (≥1/10)	**Almindelig (≥1/100 til <1/10)**	**Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)**	**Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)**
Blod og lymfesystem			Lymfadenopati	
Immunsystemet				Overfølsomhed
Nervesystemet		Hovedpine		Somnolens
Øre og labyrint				Vertigo[1]
Mave-tarm-kanalen		Kvalme	Opkastning	Diarre Mavesmerter
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi Artralgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	Reaktioner på injektionsstedet, f.eks. smerte	Træthed Utilpashed	Pyreksi Hæmorrage på injektionsstedet	Reaktioner på injektionsstedet som: • Erytem • Induration • Hævelse • Pruritus • Paræstesi • Varme

[1] Hyppigheden af vertigo er baseret på hyppighed rapporteret efter den 1. vaccination (n=3512). Der blev ikke rapporteret vertigo efter 2. eller 3. vaccination.

Bivirkninger fra post-marketing overvågning
Følgende yderligere bivirkninger er rapporteret efter markedsføring:

Systemorganklasse	**Hyppighed***
	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster (udløst hos præ-eksponerede patienter)
Immunsystemet	Forværring af autoimmun sygdom (f.eks. multiple sklerose), anafylaktisk reaktion
Nervesystemet	Demyeliniserende sygdomme (akut dissemineret encefalomyelitis, Guillain-Barrés syndrom, myelitis, transversel myelitis), encefalitis, kramper, aseptisk meningitis, meningisme, føleforstyrrelser og bevægeforstyrrelser (lammelse/delvis lammelse af ansigtet, lammelse/delvis lammelse, neuritis, dysæstesi, hypæstesi,

	paræstesi) neuralgi, optisk neuritis, svimmelhed.
Øjne	Nedsat syn, fotofobi, smerte i øjet
Øre og labyrint	Tinnitus
Hjerte	Takykardi
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø
Hud og subkutane væv	Urticaria, udslæt (erytematøs, makulopapuløs), pruritus, dermatitis, erytem, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerte, hævelse af led, smerte i nakken, stivhed i skeletmuskulaturen (inklusive nakkestivhed), smerte i ekstremiteter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Gangforstyrrelser, kulderystelser, influenzalignende sygdom, asteni, ødem, nedsat bevægelighed i led ved injektionsstedet som f.eks. ledsmerte, knuder og inflammation

*Den øverste grænse for 95 % konfidensintervallet for hyppigheden er beregnet med 3/n, hvor n er antallet af patienter inkluderet i alle kliniske studier med TicoVac. Derfor udgør hyppigheden "sjælden" den teoretisk, maksimale hyppighed for disse bivirkninger.

Et mindre sammenlignende studie hos raske voksne af immunrespons efter intramuskulær og subkutan administration af TicoVac viste en højere lokal reaktogenicitet efter subkutan administration, især hos kvinder.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. På grund af vaccinens præsentation er det usandsynligt at overdosere med for stort volumen. Hvis doser indgives tættere på hinanden end anbefalet, eller flere doser end krævet tilføres, kan bivirkninger forventes.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 07 BA 01. Encephalitis vaccine.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Produktets farmakodynamiske virkning består i induktion af en tilstrækkeligt høj koncentration af TBE antistoffer for at opnå immunitet over for TBE-virus.

Beskyttelsesgraden af den tidligere generation af TBE-vaccine er blevet fastslået ved en kontinuerlig overvågning af den østrigske befolkning siden 1984. I denne undersøgelse blev der beregnet en beskyttelsesgrad på over 90 % efter anden vaccination og over 97 % efter afslutning af det primære vaccinationsforløb (3 doser).

Baseret på en opfølgende overvågning foretaget på hele den østrigske population i årene 2000 til 2006, blev en beskyttelsesgrad på 99 % beregnet.

Der fandtes ingen statistisk, signifikant forskel mellem aldersgrupper hos regelmæssigt, vaccinerede personer. Beskyttelsesgraden er mindst lige så høj efter de første to vaccinationer, hvis konventionel og hurtig vaccination er fulgt og før gennemførelse af basis-vaccinationsforløbet med den tredje vaccination. Patienter, der er uregelmæssigt vaccineret, har en signifikant lavere protektionsrate.

I kliniske studier med TicoVac, var serokonversion defineret som ELISA-værdi > 126 VIE U/ml eller NT titer ≥10. Poolede serokonversionsrater bestemt med ELISA og NT 21 dage efter den anden og tredje vaccination ved konventionel og hurtig immunisering er vist i Tabel 1 og 2.

Tabel 1: Konventionel immuniseringsskema, pooled serokonversionsrater [1] bestemt med ELISA og NT hos personer i alderen 16-65 år

	ELISA[2]		**NT[2]**	
Dosis	2.	3.	2.	3.
Serokonversionsrate[1], % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tabel 2: Hurtig immuniseringsskema, poolede serokonversionsrater [1] bestemt med ELISA og NT

	ELISA[2]		**NT[2]**	
Dosis	2.	3.	2.	3.
Serokonversionsrate 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)
Serokonversionsrate hos patienter i alderen ≥ 50 år, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

[1] - evalueret 21 dage efter hver dosis
[2] - Serokonversion cut-off: ELISA >126 VIE U/ml; NT ≥ 1:10

Den højeste serokonversionrate bestemt med ELISA og NT i begge aldersgrupper blev opnået ved indgivelse af tredje dosis. Det er derfor nødvendigt at fuldføre det primære vaccinationsforløb med tre doser for at opnå beskyttende antistofniveauer hos stort set alle behandlede.

Hurtig immunisering med TicoVac resulterede i en høj serokonversionsrate bestemt med NT så tidligt som 14 dage efter den anden vaccination (89,3 %) og 7 dage efter den tredje vaccination (91,7 %).

Resultater fra et opfølgningsstudie, hvori der blev undersøgt vedvarende TBE antistof, understøtter behovet for den første boostervaccination ikke senere end tre år efter den primære vaccination. Hos voksne i alderen op til 50 år vedblev serokonversionsraterne bestemt med NT at være høje op til 5 år efter første boostervaccination (94,3 %), lidt lavere rater (>90,2 %) blev observeret hos patienter i alderen 50-60 år, hvilket understøtter et interval på 5 år fra første boostervaccination og frem for patienter yngre end 60 år.

Vaccination med TicoVac inducerer statiske ækvivalente TBE-virus neutraliserende antistof titere mod europæiske, sibiriske og fjernøstlige TBE-virusstrenge.

I et publiceret klinisk studie sås betydelig kryds-neutraliserende antistoffer mod Omsk Hemorrhagisk Feber virus, dog var titeren mindre en den mod TBE-virus subtyper.

Der blev udført et studie af varigheden af immunologisk hukommelse hos personer i alderen fra 6 år og derover, hvis vaccinationsintervaller var længere end anbefalet. Hos personer, der tidligere havde fået mindst én primær dosis, kunne en enkelt *catch up*-vaccination med TicoVac fremkalde et anamnestisk antistofrespons målt med ELISA hos 99 % voksne i alderen 16-60 år og hos 96 % voksne over 60 år, uanset den forløbne tid siden sidste vaccination (≤20 år). Der foreligger ingen data om antistofrespons målt med NT.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Human albumin
Natriumchlorid
Dinatriumphosphatdihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Saccharose
Vand til injektionsvæsker
Aluminiumhydroxid, hydreret

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende forligeligheder, må denne vaccine ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C.
Opbevar sprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en pumpestempel-prop (halogenbutyl gummi). Pakningsstørrelser på 1 og 10 injektionssprøjter. Pakningen kan indeholde ingen eller 1 separat kanyle per sprøjte. Alle kanyler er sterile og kun til engangsbrug. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hver fyldt injektionssprøjte er pakket i blisterpakning. Blisterpakningen er beregnet til at blive åbnet for at undgå kondens under den anbefalede opvarmningsperiode inden administration. Åbn blisterpakningen ved at fjerne låget for at tage injektionssprøjten ud. Injektionssprøjten må ikke presses ud gennem blisteret.

Vedrørende subkutan administration, se pkt. 6.6.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Vaccinen bør have rumtemperatur inden indgivelse. Inden indgivelse omrystes vaccinesuspensionen grundigt. Efter omrystning er TicoVac en off-white, uigennemsigtig homogen suspension. Inden indgivelse bør vaccinen kontrolleres visuelt for fremmedlegemer og/eller for ændring i fysisk udseende. I tilfælde af observation af fremmedlegemer eller ændret fysisk udseende kasseres vaccinen.

Tag hætten på injektionssprøjten af og påsæt straks kanylen. Tag hætten af kanylen inden administration. Vaccinen skal indgives straks efter at kanylen er fastgjort. Anvend en passende kanyle i de særlige tilfælde, hvor vaccinen skal gives subkutant.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indgivelsen af vaccinen bør dokumenteres af lægen, og batchnummeret noteres. En aftagelig klæbeetiket er påsat hver fyldt injektionssprøjte.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

35724

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

17. marts 2004

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. november 2021