

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

FSME-IMMUN 0,5 ml Suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina inativada contra a encefalite provocada por picada de carraça (vírus inteiro, inativado)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém:

Antigénio inativado do vírus da encefalite provocada pela carraça^{1,2} (estirpe Neudörfl) - 2,4 microgramas

¹adsorvido em hidróxido de alumínio, hidratado (0,35 miligramas Al³⁺)

²produzido em fibroblastos de embrião de pinto (células CEF, *chick embryo fibroblast cells*)

Excipiente(s) com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Após agitação, a vacina é uma suspensão opalescente de cor esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

FSME-IMMUN 0,5 ml está indicado na imunização ativa (profilática) de indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos contra a encefalite provocada por picada de carraça (TBE, *tick-borne encephalitis*).

FSME-IMMUN 0,5 ml deve ser administrado de acordo com recomendações oficiais, para definição da necessidade e esquemas de vacinação contra a TBE.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Esquema de vacinação primário

O esquema de vacinação primário é o mesmo para todas as pessoas a partir dos 16 anos de idade, e consiste em três doses de FSME-IMMUN 0,5 ml.

A primeira e segunda doses devem ser administradas com 1 a 3 meses de intervalo.

Se houver necessidade de obter uma resposta imunitária rápida, a segunda dose pode ser administrada duas semanas após a primeira dose.

Após as primeiras duas doses, é esperada proteção suficiente para a época de carraça em curso (ver secção 5.1).

A terceira dose deve ser administrada 5 a 12 meses após a segunda vacinação. Após a terceira dose espera-se uma duração da proteção de, pelo menos, 3 anos.

Para obter imunidade antes do início da atividade sazonal da carraça, que é na primavera, a primeira e a segunda dose devem ser, preferencialmente, administradas nos meses de inverno. O esquema de vacinação deve idealmente ser completado com a terceira vacinação dentro da mesma época da carraça ou, pelo menos, antes do início da época da carraça seguinte.

Imunização Primária	Dose	Esquema convencional	Esquema de imunização rápida
1ª dose	0,5 ml	Data escolhida	Data escolhida
2ª dose	0,5 ml	1 a 3 meses após a 1ª vacinação	14 dias após a 1ª vacinação
3ª dose	0,5 ml	5 a 12 meses após a 2ª vacinação	5 a 12 meses após a 2ª vacinação

Doses de reforço

Indivíduos dos 16 aos 60 anos de idade

O primeiro reforço deve ser administrado 3 anos após a terceira dose (ver secção 5.1).

As doses de reforço sequenciais devem ser administradas a cada 5 anos após a última dose de reforço.

Indivíduos com mais de 60 anos de idade

Em geral, em indivíduos acima dos 60 anos de idade, os intervalos de reforço não devem exceder os três anos.

Dose de reforço ≥ 16 a < 60 anos	Dose	Intervalo
1º reforço	0,5 ml	3 anos após a 3ª vacinação
Doses de reforço sequenciais	0,5 ml	a cada 5 anos

Dose de reforço ≥ 60 anos	Dose	Intervalo
Todas as doses de reforço	0,5 ml	a cada 3 anos

O alargamento do intervalo entre as doses (esquema de vacinação primário e doses de reforço) pode deixar os indivíduos inadequadamente protegidos contra a infeção (ver secção 5.1). No entanto, no caso de uma interrupção no esquema de vacinação de, pelo menos, duas doses anteriores, uma única dose de *catch-up* é suficiente para continuar o esquema de vacinação (ver secção 5.1).

Pessoas com disfunções do sistema imunitário (incluindo doentes em terapêutica imunossupressora)

Não existem dados clínicos específicos para suportar a definição de doses recomendadas. No entanto, pode considerar-se a determinação da concentração de anticorpos quatro semanas após a segunda dose e administração de uma dose adicional se não existir evidência de seroconversão nesta altura. O mesmo se aplica a qualquer uma das doses seguintes.

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular na parte superior do braço (músculo deltoide).

Apenas em casos excepcionais (em indivíduos com distúrbio hemorrágico ou em indivíduos em anticoagulação profilática), a vacina pode ser administrada por via subcutânea (ver secções 4.4 e 4.8).

É necessária precaução para evitar a administração intravascular acidental (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer dos excipientes listados na secção 6.1 ou a resíduos de produção (formaldeído, neomicina, gentamicina, sulfato de protamina). Devem ser consideradas alergias cruzadas com outros aminoglicosídeos que não neomicina e gentamicina.

Hipersensibilidade grave a ovos e proteínas de pinto (reação anafilática após ingestão oral de proteína do ovo) pode causar reações alérgicas graves em indivíduos sensibilizados (ver também secção 4.4).

A vacinação contra a TBE deve ser adiada se a pessoa apresentar uma doença aguda grave ou moderada (com ou sem febre).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas que são administradas por injeção, devem estar prontamente disponíveis supervisão e tratamento de emergência adequados, em caso de reação anafilática rara após a administração da vacina.

Geralmente, a alergia não grave à proteína do ovo não constitui uma contraindicação à vacinação com FSME-IMMUN 0,5 ml. Contudo, estas pessoas só deverão ser vacinadas sob vigilância apropriada, e em locais onde o tratamento de emergência a reações de hipersensibilidade esteja disponível.

Os níveis de potássio e de sódio são inferiores a 1 mmol por dose, ou seja, é essencialmente “isento de potássio e de sódio”.

A administração intravascular deve ser evitada, uma vez que pode levar a reações graves, incluindo reações de hipersensibilidade com choque.

A via de administração recomendada é a intramuscular. No entanto, esta pode não ser apropriada no caso de indivíduos com distúrbios hemorrágicos ou de indivíduos a receber anticoagulação profilática. Em adultos saudáveis, dados limitados sugerem uma resposta imunitária comparável entre as vacinações de reforço subcutâneas e as vacinações de reforço intramusculares. No entanto, a administração subcutânea pode levar a um aumento do risco de reações adversas locais. Não existem dados disponíveis para a população de idosos. Adicionalmente, não existem dados disponíveis para a imunização primária por via subcutânea.

Pode não ser atingida uma resposta imunitária protetora em indivíduos em terapêutica imunossupressora.

Sempre que se considere necessária uma avaliação serológica, para determinar a necessidade de doses sequenciais, os ensaios devem ser realizados num laboratório experiente e qualificado. Tal deve-se à reatividade cruzada com anticorpos preexistentes por exposição natural, ou vacinação prévia contra outros flavivírus (por exemplo, encefalite japonesa, febre amarela, dengue), que pode originar resultados positivos falsos.

Em caso de suspeita ou de doença autoimune conhecida, o risco de TBE deve ser considerado, relativamente ao risco de um efeito adverso que FSME-IMMUN 0,5 ml possa apresentar na evolução da doença autoimune.

É necessária precaução quando é considerada a necessidade de vacinação de indivíduos com distúrbios cerebrais já existentes, tais como doença desmielinizante ativa ou epilepsia não controlada.

Não existem dados sobre a profilaxia pós-exposição com FSME-IMMUN 0,5 ml. Como acontece com qualquer vacina, FSME-IMMUN 0,5 ml pode não proteger totalmente todos os indivíduos vacinados contra a infecção que pretende prevenir. Para informação sobre a administração do medicamento em idosos e pessoas com imunodeficiência, ver secção 4.2.

As picadas de carraça podem transmitir outras infeções para além da TBE, incluindo certos agentes patogénicos, que podem, por vezes, causar um quadro clínico semelhante ao da TBE. As vacinas contra a TBE não oferecem proteção contra infeções por *Borrelia*. Assim, o aparecimento de sinais e sintomas clínicos de possível TBE num indivíduo vacinado, deve ser cuidadosamente investigado para a possibilidade de causas alternativas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com outras vacinas ou medicamentos. A administração concomitante de outras vacinas e FSME-IMMUN 0,5 ml deve apenas ser efetuada de acordo com as recomendações oficiais. Se outras vacinas injetáveis forem administradas simultaneamente, as administrações devem ser feitas em locais diferentes e, preferencialmente, em membros separados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de FSME-IMMUN 0,5 ml em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se FSME IMMUN 0,5 ml é excretado no leite humano.

Consequentemente, FSME-IMMUN 0,5 ml só deve ser administrado durante a gravidez e em mulheres a amamentar, quando é considerado urgente obter proteção contra a TBE, e depois de uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É improvável que FSME-IMMUN 0,5 ml afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deve ter-se em consideração que podem ocorrer alterações da visão e tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências descritas na tabela abaixo são por vacinação e foram calculadas com base numa análise conjunta das reações adversas de 7 estudos clínicos conduzidos com FSME-IMMUN 0,5 ml (2,4 µg) que incluíram indivíduos com idade entre 16 a 65 anos que receberam 3 doses da vacina (3.512 indivíduos após a primeira dose, 3.477 após a segunda vacinação e 3.274 após a terceira vacinação).

As reações adversas listadas nesta secção são apresentadas de acordo com a convenção de frequência recomendada:

Reações adversas notificadas em ensaios clínicos

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência			
	Muito frequente ($\geq 1/10$)	Frequente ($\geq 1/100$ a < $1/10$)	Pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia	
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias		Sonolência
Afeções do ouvido e do labirinto				Vertigens ¹
Doenças gastrointestinais		Náuseas	Vômitos	Diarreia Dor abdominal
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia Artralgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção p.ex., dor no local de injeção	Fadiga Mal-estar geral	Pirexia Hemorragia no local de injeção	Reações no local de injeção, tais como - Eritema - Induração - Tumefação - Prurido - Parestesia - Rubor

¹A frequência de vertigens baseia-se na taxa notificada após a primeira vacinação (n=3512). Não foram notificadas vertigens após a segunda ou terceira vacinações.

Reações adversas notificadas em vigilância pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram notificadas na experiência pós-comercialização.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência*
	Raro ($\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$)
Infeções e infestações	Herpes zoster (desencadeado em doentes pré-expostos)
Doenças do sistema imunitário	Precipitação ou agravamento de doenças autoimunes (p.ex. esclerose múltipla), reação anafilática
Doenças do sistema nervoso	Doenças desmielinizantes (encefalomielite disseminada aguda, síndrome de <i>Guillain-Barré</i> , mielite, mielite transversa), encefalite, convulsões, meningite asséptica, meningismo, alterações sensoriais e disfunção motora (paralisia/paresia facial, paralisia/paresia, neurite, hipostesia, parestesia), neuralgia, neurite ótica, tonturas
Afeções oculares	Distúrbios da visão, fotofobia, dor ocular

Afeções do ouvido e do labirinto	Acufeno
Cardiopatias	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária, erupção cutânea (eritematosa, maculopapulosa), prurido, dermatite, eritema, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia, inchaço das articulações, dor cervical, rigidez musculoesquelética (incluindo rigidez do pescoço), dor nas extremidades
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Perturbação da marcha, arrepios, síndrome gripal, astenia, edema, dificuldade de movimento articular no local da injeção tal como dor nas articulações, nódulos e inflamação

* O limite superior do intervalo de confiança de 95% da frequência de eventos é calculado com $3/n$, sendo n o número de indivíduos incluídos em todos os ensaios clínicos com FSME-IMMUN 0,5 ml. Portanto, a frequência calculada "Raro" representa a frequência máxima teórica para esses eventos

Num estudo comparativo de pequena dimensão, para avaliação da resposta imunitária após a administração intramuscular e subcutânea de FSME-IMMUN em adultos saudáveis, a via subcutânea apresentou maior reatogenicidade, especialmente em mulheres.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem. Contudo, devido à apresentação da vacina, a sobredosagem acidental em termos de volume é pouco provável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 18.1. - Vacinas e Imunoglobulinas. Vacinas (simples e conjugadas).
Código ATC: J07 BA01

O efeito farmacodinâmico do medicamento consiste na indução de concentrações suficientemente elevadas de anticorpos anti-TBE, para proteção contra o vírus da TBE.

A taxa de proteção da geração anterior da vacina contra a TBE, foi determinada por vigilância contínua da população austríaca, desde 1984. Neste estudo de vigilância calcularam-se taxas de proteção acima de 90% após a segunda vacinação e acima de 97% após completado o esquema de vacinação primário (3 doses).

Num estudo de vigilância de *follow up* implementado na população austríaca entre 2000 e 2006, calculou-se uma taxa de proteção de 99%, sem diferença estatisticamente significativa entre grupos etários, em pessoas vacinadas regularmente. A taxa de proteção é, pelo menos, igualmente alta após as primeiras duas vacinações, com o esquema de imunização convencional e com o esquema de imunização rápido, ou seja, antes do fim do esquema de vacinação primário com a terceira vacinação. A taxa de proteção é significativamente inferior nos indivíduos com um registo de vacinação irregular.

Em ensaios clínicos realizados com FSME-IMMUN 0,5 ml, a seropositividade foi definida com um valor de ELISA >126 VIE U/ml ou títulos NT ≥ 10 . Nas Tabelas 1 e 2 apresentam-se as taxas de seropositividade agrupadas, determinadas por ELISA e NT, 21 dias após a administração da segunda e da terceira vacinação com um esquema de imunização convencional e com um esquema de imunização rápido.

Tabela 1: Esquema de imunização convencional, taxas de seropositividade¹ agrupadas determinadas por ELISA e NT em indivíduos com idade entre os 16 e os 65 anos

Dose	ELISA ²		NT ²	
	2 ^a	3 ^a	2 ^a	3 ^a
Taxa de seropositividade ¹ , % (n/N)	87,5 (420/480)	98,7 (825/836)	94,8 (330/348)	99,4 (714/718)

Tabela 2: Esquema de imunização rápida, taxas de seropositividade¹ agrupadas determinadas por ELISA e NT

Dose	ELISA ²		NT ²	
	2 ^a	3 ^a	2 ^a	3 ^a
Taxa de seropositividade em indivíduos com idade entre os 16 e os 49 anos, % (n/N)	86,6 (168/194)	99,4 (176/177)	97,4 (189/194)	100,0 (177/177)
Taxa de seropositividade em indivíduos com idade ≥ 50 anos, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ avaliado 21 dias após cada dose

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

As taxas de seropositividade mais elevadas, determinadas por ELISA e NT em ambos os grupos etários, foram atingidas após administração da terceira dose. Portanto, é necessário completar o

esquema de vacinação primário com três doses para atingir os níveis de anticorpos protetores, na maioria dos indivíduos.

A imunização rápida com FSME-IMMUN 0,5 ml resultou em taxas de seropositividade elevadas, determinadas por NT pelo menos 14 dias após a segunda vacinação (89,3%) e 7 dias após a terceira vacinação (91,7%).

Os resultados de um estudo de *follow up*, que avaliou a persistência de anticorpos contra a TBE, suportam a necessidade da primeira vacinação de reforço num período até três anos após a imunização primária. Em adultos com idade até 50 anos, as taxas de seropositividade determinadas por NT mantiveram-se elevadas até 5 anos após a primeira vacinação de reforço (94,3%); taxas ligeiramente mais baixas (>90,2%) foram observadas em indivíduos com idade entre 50-60 anos suportando um intervalo entre doses de reforço de 5 anos a partir do primeiro reforço, em indivíduos com menos de 60 anos de idade.

A vacinação com FSME-IMMUN induz títulos estatisticamente equivalentes de anticorpos neutralizantes contra estirpes de vírus TBE Europeia, Siberiana e do Extremo Oriente. Num estudo clínico publicado, demonstrou-se a interação cruzada de níveis consideráveis de anticorpos neutralizantes contra o vírus da febre hemorrágica de Omsk; no entanto, os títulos foram mais baixos do que contra os subtipos do vírus da TBE.

Realizou-se um estudo que avaliou a persistência de memória imunológica em indivíduos com idade a partir dos 6 anos, em que os intervalos de vacinação foram mais longos do que o recomendado. Nos indivíduos que receberam anteriormente pelo menos uma dose do esquema de vacinação primário, uma única dose de *catch-up* com FSME-IMMUN 0,5 ml foi suficiente para induzir uma resposta imunitária anamnésica, determinada por ELISA, em 99% dos adultos ≥ 16 e < 60 anos e em 96% dos adultos ≥ 60 anos, independentemente do tempo decorrido desde a administração da última dose (≤ 20 anos). Não existem dados disponíveis sobre a resposta imunitária medida por NT.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina humana
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico di-hidratado
Fosfato monopotássico
Água para preparações injetáveis
Sacarose
Hidróxido de alumínio, hidratado.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um êmbolo-rolha (borracha de halogenobutilo), sem agulha incorporada. Embalagem de 1, 10, 20 e 100 unidades. A embalagem pode não incluir agulha ou incluir 1 agulha. As agulhas são estéreis e para uma única utilização. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Cada seringa pré-cheia é embalada num blister. A abertura no selo do blister é intencional e permite o equilíbrio da humidade durante o aquecimento recomendado antes da administração da vacina. Abrir o blister removendo a cobertura para retirar a seringa. Não pressionar a seringa através do blister.

Para a via de administração subcutânea, ver secção 6.6.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A vacina deve atingir a temperatura ambiente antes de ser administrada. Agitar bem antes da administração para misturar a suspensão da vacina. Após agitação, a vacina FSME-IMMUN 0,5 ml é uma suspensão homogénea opalescente, esbranquiçada. A vacina deve ser inspecionada visualmente para detetar alguma partícula estranha e/ou alteração do seu aspeto físico, antes da administração. Se se verificar alguma destas situações, rejeitar a vacina.

Depois de remover a tampa da seringa, coloque imediatamente a agulha e retire a protecção da agulha antes da administração. Assim que a agulha seja colocada, a vacina tem de ser administrada imediatamente. Nos casos excecionais de administração subcutânea, deve ser utilizada uma agulha apropriada

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A administração da vacina deve ser documentada pelo médico e o número de lote registado. Uma etiqueta destacável para documentação acompanha cada seringa pré-cheia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5609441 - 1 unidade de 0,5 ml, suspensão injetável, 2,4 microgramas/0,5ml, seringa pré-cheia sem agulha incorporada (vidro tipo I) com um êmbolo-rolha.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de junho de 2004
Data da última renovação: 03 de junho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018