

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*)

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.

FSME-IMMUN 0,5 ml se daje na temelju službenih preporuka oko potreba i vremena za cijepljenje protiv KE.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primarni raspored cijepljenja

Primarni raspored 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.

Osnovna imunizacija	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 obaviti 3 godine nakon treće doze (vidjeti dio 5.1).

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

Osobe iznad 60 godina života

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

Produžavanje intervala između bilo koje od doza (primarnog rasporeda cijepljenja i docjepljivanja) može u međuvremenu dovesti do neodgovarajuće zaštite od infekcije (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 antitijela 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 injekcijom u nadlakticu (deltoidni mišić). 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 ili neku od pomoćnih tvari ili ostatne tvari iz proizvodnog postupka (formaldehid, neomicin, gentamicin, protaminsulfat). U obzir je potrebno uzeti i unakrsne alergije s ostalim aminoglikozidima osim neomicina i gentamicina.

Teška preosjetljivost na proteine jaja, pileta (anafilaktička reakcija nakon oralnog uzimanja proteina jajeta) i lateksa (npr. anafilaktička reakcija) može uzrokovati teške alergijske reakcije u senzibiliziranih pojedinaca (vidjeti također dio 4.4).

Nužno je odgoditi cijepljenje protiv KE ako osoba boluje od umjerene do teške akutne bolesti (s 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.

Lakša 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 osigurana hitna terapija.

Spremnik ovog lijeka sadrži gumu na bazi lateksa što može uzrokovati teške alergijske reakcije u osoba alergičnih na lateks.

Razine kalija i natrija u ovom lijeku su manje od 1 mmol po dozi te se može smatrati da ovaj lijek u osnovi „ne sadrži kalij i natrij“.

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

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 unakrsnih reakcija s postojećim antitijelima nastalih zbog prirodne izloženosti ili prethodnih cijepljenja protiv drugih flavivirusa (npr. japanski encefalitis, žuta groznica, virus denga), koji mogu dati lažno pozitivne rezultate.

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

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

Podaci o profilaksi s FSME-IMMUN 0,5 ml nakon izloženosti virusu KE nisu dostupni.

Kao i druga cjepiva, FSME-IMMUN 0,5 ml neće potpuno zaštititi sve cijepljene osobe od infekcije. Detalje o primjeni cjepiva starijim osobama 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 krpeljnom encefalitisu. 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 izvesti samo prema službenim preporukama. Ako se druga cjepiva daju istodobno, nužno je odabrati različita mjesta primjene cjepiva, bolje 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 cijepljenja.

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 cijepljenju i izračunate su na temelju objedinjene analize nuspojava 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 cijepljenja (3512 nakon prvog cijepljenja, 3477 nakon drugog cijepljenja i 3274 nakon trećeg cijepljenja).

Nuspojave navedene u ovom odjeljku podijeljene su prema preporučenoj kategorizaciji za prikaz učestalosti nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
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	proljevo 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

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost*
	Rijetko
Infekcije i infestacije	herpes zoster (pojavio se u prethodno izloženih bolesnika)
Poremećaji imunološkog sustava	pogoršanje autoimunih bolesti (npr. multipla skleroza), anafilaktička reakcija

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

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.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika 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 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 izvedenog među ukupnom austrijskom populacijom od 1984. godine. Kod tog praćenja izračunata je stopa zaštite od preko 90% nakon drugog cijepljenja te više od 97% nakon završetka primarnog rasporeda cijepljenja (3 doze). Na temelju daljnjeg ispitivanja provedenog na ukupnoj austrijskoj populaciji tijekom 2000. do 2006. godine, izračunata stopa zaštite bila je 99% bez statistički značajnih razlika između starosnih skupina kod redovito cijepljenih osoba. Stopa zaštite je visoka nakon prva dva cijepljenja, nakon osnovnog rasporeda i rasporeda brze imunizacije tj. prije završetka primarnog rasporeda cijepljenja trećim cijepljenjem, ali je značajno niža u osoba koje nisu bile redovito cijepljene.

U kliničkim ispitivanjima s FSME-IMMUN 0,5 ml, seropozitivnost je određena na temelju ELISA vrijednosti od >126 VIE U/ml ili NT titara ≥ 10 . Stope seropozitivnosti određene na temelju

objedinjenih ELISA i NT vrijednosti 21 dan nakon drugog i trećeg cijepljenja u osnovnom rasporedu cijepljenja kao i rasporedu cijepljenja tijekom brze imunizacije prikazane su u tablici 1 i 2.

Tablica 1. Osnovni raspored imunizacije, stope seropozitivnosti ¹ određene na temelju objedinjenih ELISA i NT vrijednosti u ispitanika u dobi od 16 do 65 godina	ELISA ²		NT ²	
	druga	treća	druga	treća
Doza				
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, stope seropozitivnosti¹ određene na temelju objedinjenih ELISA i NT
vrijednosti**

Doza	ELISA ²		NT ²	
	druga	treća	druga	treća
Stopa seropozitivnosti u ispitanika u dobi od 16 do 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 od ≥50 godina, % (n/N)	72,3 (125/173)	96,3 (155/161)	89,0 (154/173)	98,8 (159/161)

¹ – izračunato 21 dan nakon svake doze

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

Najviše stope seropozitivnosti određene prema ELISA i NT vrijednostima kod obje starosne skupine bile su postignute nakon primjene treće doze. Sukladno tome, primjena triju doza u primarnom rasporedu cijepljenja nužna je kako bi se postigle zaštitne razine antitijela u gotovo svih primatelja cjepiva.

Brza imunizacija cjepivom FSME-IMMUN 0,5 ml rezultirala je visokom stopom seropozitivnosti prema NT vrijednosti, najranije 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 antitijela protiv KE ukazuju da je prvo docjepljivanje potrebno provesti ne dulje od tri godine nakon primarne imunizacije. Stope seropozitivnosti prema NT vrijednosti 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 dovodi do statistički ekvivalentnih titara neutralizirajućih antitijela protiv virusa KE na sojeve prisutne u Europi, Sibiru i Dalekom Istoku. U objavljenom kliničkom ispitivanju, opisan je razvoj unakrsno-neutralizirajućih antitijela protiv virusa Omske hemoragijske vrućice, iako je njihov titar bio niži u odnosu na antitijela koja se javljaju protiv podvrsta virusa KE.

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, FSME-IMMUN 0,5 ml se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°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 (guma od halogenobutila), dostupno u pakiranju s ili bez pričvršćene igle. Spremnici mogu sadržavati lateks (vidjeti dio 4.4). Pakiranje od 1 štrcaljke u kutiji. U pakiranju koje ne sadrži pričvršćenu iglu mogu se nalaziti do dvije igle različite veličine. Sve igle su sterilne i namijenjene samo za jednokratnu uporabu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

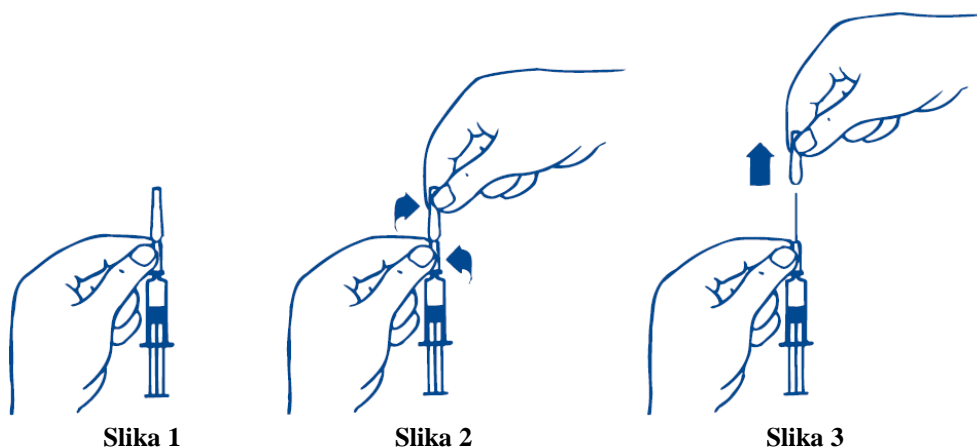
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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, neprozirna, 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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Kod štrcaljke s pričvršćenom iglom potrebno je zaštitni pokrov igle ukloniti na sljedeći način:

1. Primite štrcaljku na donjem dijelu zaštitnog pokrova igle, odmah do mjesta na kojem je pričvršćen za štrcaljku.
2. Pomoću palca i kažiprsta druge ruke primite gornji dio zaštitnog pokrova igle i zakretanjem prekinite zapečaćeni dio (pokazatelj da igla nije korištena).
3. Okomitim pokretom uklonite odvojeni dio zaštitnog pokrova igle.



Nakon uklanjanja zaštitnog pokrova igle, FSME-IMMUN 0,5 ml mora se odmah upotrijebiti. Da bi se spriječio gubitak sterilnosti i/ili začepljenje igle, ona se ne smije duže vrijeme ostaviti bez zaštitnog pokrova. Stoga se on smije skinuti tek nakon protresanja i neposredno prije primjene. Dodatne informacije o štrcaljki bez pričvršćene igle: Nakon uklanjanja kapice sa štrcaljke, odmah spojite iglu i uklonite zaštitni pokrov igle prije primjene. Jednom kada se igla pričvrsti na štrcaljku, cjevivo se mora odmah primijeniti.

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

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

UP/I-530-09/11-02/250

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09.08.1995./30.12.2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2015.