PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vivotif hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller minst 2 x 10^9 levande celler av *Salmonella enterica* serovar Typhi (förkortas *S.* Typhi) Ty21a.

Hjälpämnen med känd effekt: laktos, sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

Kapslarna är tvåfärgade: vita och laxfärgade.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vivotif är avsett för aktiv oral immunisering mot tyfoidfeber, orsakad av *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S.* Typhi), hos vuxna och barn i åldern fem år och äldre.

Vaccinet ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

En kapsel Vivotif tas dag 1, 3 och 5.

Fullständig vaccination består av intag av tre kapslar enligt beskrivning ovan. Om inte hela vaccinationsschemat genomförs kan optimalt immunsvar inte säkerställas.

Skydd mot tyfoidfeber startar cirka sju till tio dagar efter intag av den tredje vaccindosen. Hela vaccinationsschemat ska vara slutfört minst en vecka före resa till ett endemiskt område.

Förnyelsevaccination
Förnyelsevaccination rekommenderas tre år efter den senaste vaccinationen för alla individer.

Förnyelsevaccination består av intag av tre kapslar, en kapsel dagligen på dag 1, 3 och 5, på samma sätt som för det ursprungliga vaccinationsschemat.

Pediatrisk population
Doseringen till barn är densamma som till vuxna. Säkerhet och effekt för barn under fem år har inte fastställts.

Administreringssätt
En kapsel av Vivotif tas tillsammans med kallt eller ljummet vatten (temperatur högst 37 °C) på tom mage och minst en timme före nästa måltid. Kapseln med vaccin ska inte tuggas och ska sväljas så fort som möjligt efter att den placerats i munnen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allergisk reaktion vid tidigare intag av produkten.

Medfödd eller förvärvad immunbrist (inklusive patienter som får immunsuppressiva eller antimitotiska läkemedel).

Akut febersjukdom eller akut gastrointestinal sjukdom. Vaccination ska skjutas upp tills patienten har tillfrisknat.

4.4 Varningar och försiktighet

Vivotif ger inte 100 % skydd mot tyfoidfeber. Vaccinerade personer ska följa hygienråd och iaktta försiktighet vid intag av mat och vatten i områden drabbade av tyfoidfeber.

Kapslarna innehåller laktos och sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta vaccin: galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption, fruktosintolerans eller sukras-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vaccination med Vivotif ska skjutas upp under och i minst tre dagar före och efter behandling med antibiotika eller antibakteriell sulfonamid, på grund av möjlig hämning av tillväxten av vaccinorganismerna och eventuell försvagning av immunsvaret. Ett längre intervall ska övervägas för långtidsverkande antibiotika (t.ex. azitromycin).

Kombination med malariaprofylax
Om malariaprofylax behövs, rekommenderas att vaccinationen med Vivotif avslutas innan malariaprofylaxen påbörjas. I detta fall ska det gå minst tre dagar mellan den sista dosen av Vivotif och starten av malariaprofylax.

Vivotif kan administreras samtidigt med vaccin mot gula febern, koleravaccinet CVD 103-HgR och oralt poliovaccin. Data saknas avseende interaktion mellan Vivotif och andra levande försvagade vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Vivotif. Det är inte känt om Vivotif orsakar fosterskada vid administrering till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Vivotif ska inte administreras under graviditet om det inte finns ett klart behov, exempelvis vid ökad infektionsrisk.

Amning
Data saknas avseende administrering av Vivotif till ammande kvinnor. *S.* Typhi Ty21a absorberas inte systemiskt och förväntas därmed inte utsöndras i bröstmjölk. Vivotif ska inte administreras under amning om det inte finns ett klart behov, exempelvis vid ökad infektionsrisk.

Fertilitet
Det är inte känt om Vivotif kan påverka reproduktionsförmågan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om effekterna på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts. En del av de biverkningar som anges i avsnitt 4.8 kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Under kliniska studier har mer än 1,4 miljoner kapslar med Vivotif administrerats. Sedan den initiala registreringen har mer än 100 miljoner doser distribuerats. De vanligaste biverkningarna har varit buksmärtor, illamående, huvudvärk, feber, diarré, kräkningar och hudutslag. De flesta biverkningar var lindriga. En isolerad, icke-dödlig anafylaktisk chock, som ansågs vara en allergisk reaktion mot vaccinet, rapporterades.

Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande: Mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som uppkom under kliniska studier var följande:

Biverkningar	**Frekvens**
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk	Vanliga
Magtarmkanalen	
Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Utslag	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Feber	Vanliga

Biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning är följande:

Biverkningar*
Immunsystemet
Överkänslighet, anafylaktisk reaktion, inklusive chock
Metabolism och nutrition
Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet
Parestesi, yrsel
Magtarmkanalen
Gasbildning, utspänd buk
Hud och subkutan vävnad
Dermatit, klåda, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv
Artralgi, myalgi, ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Asteni, sjukdomskänsla, trötthet, frossa, influensaliknande sjukdom

*Eftersom dessa reaktioner har rapporterats spontant efter godkännande för försäljning av en population av okänd storlek, är det inte möjligt att fastställa deras frekvens. Således har dessa biverkningar ingen känd frekvens.

Pediatrisk population
Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad hos barn förväntas vara desamma som för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Enstaka rapporter om överdosering har inkommit, dvs. intag av två eller flera kapslar samtidigt. De symtom som rapporterades avvek inte från dem som rapporterats vid den rekommenderade dosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vacciner mot bakteriella infektioner, ATC-kod: J07AP01

Verkningsmekanism

Till skillnad från virulent *S.* Typhi, som kan orsaka systemisk sjukdom, är vaccinstammen Ty21a försvagad som en följd av avsaknad av virulensfaktorn Vi-kapselpolysackarid och *galE*-mutationen som orsakar irreversibla förändringar av cellväggens biosyntes. *galE*-mutationen begränsar replikation *in vivo* på grund av en ackumulering av toxiska metaboliter, vilka orsakar lysering av bakteriecellen. Vaccinstammen Ty21a blir således kvar lokalt i tarmen och kan inte detekteras systemiskt eller i avföringen efter intag av den vanliga dosen. Ty21a utlöser humoral och cellulär immunitet både lokalt och systemiskt. Specifikt inducerar Ty21a IgA mot *Salmonella* O-antigen, samt antikroppsutsöndrande celler (ASC) och polyfunktionella $CD4^+$- och $CD8^+$-T-celler med en tarm-”homing” fenotyp. IgA- och $CD8^+$-svar kan detekteras i magtarmkanalen upp till 2 år efter Ty21a-vaccination.

En icke-placebokontrollerad ”challenge”-studie på personer från USA utfördes med en tidig formulering och dosregim av Ty21a och visade 87 % skydd mot virulent *S.* Typhi efter vaccination.

Kliniskt skydd mot andra enteropatogener som orsakar feber inklusive *S.* Paratyphi har inte setts i randomiserade, kontrollerade kliniska studier.

Doseringen med tre enterokapslar i ett varannandagsschema har i en fältstudie visat sig ha en skyddande effekt på 71 % (95 % KI 35-87 %) under det första året efter vaccination, 67 % (95 % KI 47-79 %) under tre år och 62 % (95 % KI 48-73 %) skydd under sju års uppföljning.

En fullständig vaccination består av intag av tre kapslar, en kapsel dagligen på dag 1, 3 och 5. Om inte hela vaccinationsschemat genomförs kan optimalt immunsvar inte säkerställas. Två doser visade sig ha en effekt på 59 % (95 % KI 41-71 %) och en dos hade en effekt på 29 % (95 % KI 4-47 %) under en tvåårig uppföljning.

Studier av förnyelsevaccination på friska frivilliga visade att lokal humoral och cellmedierad immunitet till följd av den primära vaccinationen kvarstår i minst tre år. Den kliniska relevansen av dessa observationer är oklar, eftersom det inte finns något immunologisk korrelat för skydd. En fältstudie utförd i ett område där tyfoidfeber är endemisk visade skydd på 62 % (95 % KI 48–73 %) under sju år efter vaccination.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det saknas prekliniska data för Vivotif.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Följande hjälpämnen finns i preparatet:

Sackaros
Askorbinsyra (E300)
Kaseinhydrolysat
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat (E470)

Kapselhölje:
Gelatin
Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Kapseldragering:
Hypromellosftalat
Etylenglykol
Dietylftalat

Detta vaccin innehåller även inaktiv *Salmonella* Typhi Ty21a.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med en blisterförpackning. Varje blisterförpackning innehåller tre kapslar.
Förpackningsstorlek: 3 doser.
Blisterförpackningen består av plastfilm (PVC/PE/PVDC) och aluminiumfolie.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Emergent Netherlands B.V.
Strawinskylaan 411
1077XX Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

56220

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-08-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-01