

 2. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vivotif, hårde enterokapsler**

**0. D.SP.NR.**

 30723

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Vivotif

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder mindst 2x109 levende celler af *Salmonella enterica* serotype Typhi (fork. *S*. Typhi) Ty21a.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Lactose, saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler

Kapslerne er tofarvede: hvide og laksefarvede.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Vivotif er indiceret til aktiv oral immunisering mod tyfus, der skyldes *Salmonella*

*enterica* serotype Typhi, (*S.* Typhi), hos voksne og børn i alderen 5 år og derover.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Én kapsel Vivotif indtages på dag 1, 3 og 5.

Komplet vaccination omfatter indtagelse af tre kapsler, en kapsel på hver af dagene 1,3 og 5. Den optimale immunrespons opnås muligvis ikke, medmindre hele vaccinationsskemaet er fuldført.

Beskyttelsen mod tyfus starter cirka syv til ti dage efter indtagelse af den tredje dosis af vaccinen. Hele vaccinationsskemaet skal være fuldført mindst en uge før der rejses til et område, hvor tyfus er endemisk.

*Revaccination*

Revaccination anbefales tre år efter den seneste vaccination for alle personer.

Revaccination omfatter indtagelse af tre kapsler, en kapsel på hver af dagene 1,3 og 5, som i det oprindelige vaccinationsskema.

*Pædiatrisk population*

Dosering til børn er den samme som til voksne. Vivotifs sikkerhed og virkning hos børn under 5 år er ikke klarlagt.

Administration

Én kapsel Vivotif tages med koldt eller lunkent vand (maksimumtemperatur 37 °C) på tom mave og mindst én time før næste måltid. Kapslen med vaccine må ikke tygges og skal synkes hurtigst muligt, efter den er kommet ind i munden.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Allergisk reaktion ved tidligere indtagelse af produktet.

Medfødt eller erhvervet immundefekt (herunder patienter i behandling med immunsuppressive eller antimitotiske lægemidler).

Akut febersygdom eller akut gastrointestinal sygdom. Vaccinationen skal udsættes indtil efter restitution.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Vivotif giver ikke 100 % beskyttelse mod tyfus. Vaccinerede personer skal følge hygiejneanbefalingerne og udvise forsigtighed, når det gælder indtagelse af vand og føde i tyfus-ramte områder.

Kapslerne indeholder lactose og saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel, glucose/galactosemalabsorption, hereditær fructoseintolerans og sucraseisomaltasemangel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af den mulige hæmning af vaccineorganismernes vækst og den potentielle svækkelse af immunresponset skal vaccination med Vivotif udsættes under og i mindst tre dage inden og efter behandling med antibiotika eller antibakterielle midler, der indeholder sulfonamider. Et længere interval skal overvejes ved behandling med langtidsvirkende antibiotika (f.eks. azithromycin).

Kombination med malariaprofylakse

Ved behov for malariaprofylakse anbefales det at fuldføre vaccination med Vivotif inden malariaprofylaksen. I dette tilfælde skal der være et interval på mindst tre dage mellem den sidste dosis af Vivotif og starten af malariaprofylaksen.

Vivotif kan administreres samtidig med vaccine mod gul feber, CVD 103-HgR koleravaccine og oral poliovaccine. Der findes ingen data vedrørende interaktioner mellem Vivotif og andre levende, svækkede vacciner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med Vivotif. Det vides ikke, om Vivotif kan forårsage fosterskader, når det indgives til gravide kvinder, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen. Vivotif skal ikke administreres under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, som f.eks. i tilfælde hvor der er øget risiko for infektion.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende administration af Vivotif til ammende mødre.

*S*. Typhi Ty21a absorberes ikke systemisk, og det forventes derfor ikke at blive udskilt i human mælk. Vivotif skal ikke administreres under amning, medmindre det er klart nødvendigt, som f.eks. i tilfælde hvor der er øget risiko for infektion.

Fertilitet

Det vides ikke, om Vivotif kan påvirke reproduktionsevnen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført undersøgelser af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt i pkt. 4.8, kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier blev der administreret mere end 1,4 millioner kapsler med Vivotif. Antallet af solgte doser overstiger 100 millioner siden den første registrering af produktet. De hyppigste bivirkninger har været abdominalsmerter, kvalme, hovedpine, feber, diaré, opkastning og hududslæt. De fleste bivirkninger har været lette. Der er indberettet et isoleret, ikke-fatalt tilfælde af anafylaktisk shock, som blev anset for at være en allergisk reaktion på vaccinen.

Den anvendte klassifikation af bivirkningernes hyppighed er som følger: 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), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningstabel

Bivirkninger, der er opstået i kliniske studier:

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| *Nervesystemet* |
| Hovedpine | Almindelig |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Mavesmerter, kvalme, opkastning, diaré | Almindelig |
| *Hud og subkutane væv* |
| Udslæt | Almindelig |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Feber | Almindelig |

Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføring:

|  |
| --- |
| **Bivirkning\*** |
| *Immunsystemet* |
| Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion, inklusiv chok |
| *Metabolisme og ernæring* |
| Nedsat appetit |
| *Nervesystemet* |
| Paræstesi, svimmelhed |
| *Mave-tarm-kanalen* |
| Luft i maven, oppustethed |
| *Hud og subkutane væv* |
| Dermatitis, kløe, urticaria |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |
| Artralgi, myalgi, rygsmerter |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* |
| Asteni, ildebefindende, træthed, kulderystelser, influenzalignende sygdom |

\*Det er ikke muligt at fastslå hyppigheden af disse bivirkninger, da de er indberettet spontant fra en population af ukendt størrelse i perioden efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger er derfor ukendt.

Pædiatrisk population

Bivirkningernes hyppighed, type og sværhedsgrad hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

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

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er lejlighedsvis modtaget rapporter om overdosering, dvs. indtagelse af to eller flere kapsler samtidigt. De rapporterede symptomer adskilte sig ikke fra dem, der ses ved den anbefalede dosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Bakterielle vacciner. ATC-kode: J 07 AP 01.

Virkningsmekanisme

I modsætning til virulent *S*. Typhi, der kan forårsage systemisk sygdom, er vaccine­stammen Ty21a svækket som følge af manglen på virulensfaktoren Vi kapselpolysaccharid og *galE*-mutationen, der medfører irreversible ændringer i cellevæggens biosyntese. *GalE*-mutationen begrænser replikationen *in vivo* på grund af en akkumulering af toksiske metabolitter, der forårsager lysering i bakteriecellen. Vaccinestammen Ty21a forbliver således lokalt i tarmen og kan ikke påvises systemisk eller i fæces efter indtagelse af den sædvanlige dosis. Ty21a udløser humoral og cellulær immunitet, både lokalt og systemisk. Ty21a inducerer specifikt IgA til *Salmonella* O-antigen samt antistof-udskillende celler (ASC’er) og polyfunktionelle CD4+ og CD8+ T-celler med en tarm-målsøgende fænotype. IgA- og CD8+ reaktionerne kan påvises i mave-tarm-kanalen op til 2 år efter Ty21a-vaccination.

Der blev gennemført et kontrolleret challenge-studie uden placebo med en tidlig formulering og doseringsregimen af Ty21a med deltagere fra USA, hvor 87 % beskyttelse mod virulent *S*. Typhi blev påvist efter vaccination.

Klinisk beskyttelse mod andre enteriske feberudløsende midler, herunder *S*. Paratyphi, er ikke blevet påvist i randomiserede, kontrollerede kliniske studier.

Et regime bestående af tre doser af enterokapsler givet hver anden dag, 3 kapsler totalt, har i et feltstudie vist sig at have en beskyttelseseffekt på 71 % (95 % CI 35 %-87 %) i det første år efter vaccination, på 67 % (95 % CI 47 %-79 %) ved opfølgning efter tre år og på 62 % (95 % CI 48 %-73 %) ved opfølgning efter syv år.

Komplet vaccination omfatter indtagelse af tre kapsler, en kapsel på hver af dagene 1, 3 og 5. Det optimale immunrespons opnås muligvis ikke, medmindre hele vaccinationsskemaet er fuldført. To doser har vist sig at have en effekt på 59 % (95 % CI 41 %-71 %), og en enkelt dosis havde en effekt på 29 % (95 % CI 4 %-47 %) ved opfølgning efter to år.

Revaccinationsstudier på raske frivillige viste, at den lokale humorale og cellemedierede immunitet, der induceres af den primære vaccination, holder i mindst tre år. Den kliniske relevans af disse observationer er uklar, da der ikke findes noget immunologisk korrelat af beskyttelse. Et feltstudie, der er gennemført i et område, hvor tyfus er endemisk, viste en beskyttelse på 62 % (95 % CI 48 %-73 %) i løbet af syv år efter vaccination.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ikke relevant.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ingen prækliniske sikkerhedsdata for Vivotif.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hjælpestofferne i præparatet er følgende:

Saccharose

Ascorbinsyre (E 300)

Caseinsyrehydrolysat

Vandfri lactose

Magnesiumstearat (E 470)

*Kapselskal:*

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Erythrosin (E 127)

Jernoxid, gul (E 172)

Jernoxid, rød (E 172)

*Kapselovertræk:*

Hydroxypropylmethylcellulose-phthalat

Ethylenglycol

Diethylphthalat

Vaccinen indeholder desuden inaktiv *Salmonella* Typhi Ty21a.

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar blisterkortet i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Karton med én blisterpakning. Hver blisterpakning indeholder tre kapsler. Pakningsstørrelse: 3 doser.

Blisterpakningen er fremstillet af plastfilm (PVC/PE/PVDC) og aluminiumsfolie.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bavarian Nordic A/S

Philip Heymans Alle 3

2900 Hellerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

59350

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. oktober 2023