

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vivotif harde enterokapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder ikke mindre enn 2×10^9 levende celler av *Salmonella enterica* serovar Typhi (forkortet S. Typhi) Ty21a.

Hjelpestoffer med kjent effekt: laktose, sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

Kapslene er tofargede: hvit og laksefarget.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vivotif er indisert til voksne og barn i alderen 5 år og eldre for aktiv peroral immunisering mot tyfoidfeber, forårsaket av *Salmonella enterica* serotype Typhi (S. Typhi).

Denne vaksinen skal brukes i overensstemmelse med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

På dag 1, 3 og 5 tas én kapsel Vivotif.

Full vaksinasjon består av inntak av tre kapsler som beskrevet over. Om ikke hele vaksinasjonsprogrammet gjennomføres, kan optimal immunrespons ikke garanteres.

Beskyttelse mot tyfoidfeber inntreffer omtrent 7 til 10 dager etter inntak av den tredje vaksinedosen. Hele vaksinasjonsprogrammet skal fullføres minst én uke før du reiser til et endemisk område.

Revaksinasjon

Revaksinasjon anbefales 3 år etter siste vaksinasjon for alle personer.

Revaksinasjon består av inntak av tre kapsler, én kapsel daglig på dag 1, 3 og 5, akkurat som for det opprinnelige vaksinasjonsprogrammet.

Pediatrisk populasjon

Doseringen hos barn er den samme som hos voksne. Sikkerhet og effekt hos barn i alderen under 5 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

En kapsel Vivotif tas med kaldt eller lunkent vann (temperaturen skal ikke overstige 37 °C) på tom mage, og minst én time før neste måltid. Vaksinekapselen skal ikke tygges, og skal svelges så fort som mulig etter at den er lagt i munnen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Allergisk reaksjon på tidligere inntak av vaksinen.

Medfødt eller ervervet immundefekt (inkludert pasienter som får immunsuppressive eller antimitotiske legemidler).

Akutt febril sykdom eller akutt gastrointestinal sykdom. Vaksinasjon skal utsettes til etter bedring.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vivotif gir ikke 100 % beskyttelse mot tyfoidfeber. Personer som vaksineres skal være nøye med hygien, og utøve forsiktige når det gjelder mat og vann som inntas i områder hvor tyfoidfeber forekommer.

Kapslene inneholder laktose og sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel, glukosegalaktose malabsorpsjon, fruktoseintoleranse eller sukraseisomaltasemangel bør ikke ta denne vaksinen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Pasienter skal avstå fra vaksinasjon med Vivotif under, og minst tre dager før og etter antibiotisk eller antibakteriell sulfonamidbehandling. Dette er på grunn av mulig hemming av veksten av vaksineorganismene og mulig svekkelse av immunresponsen. Et lengre intervall skal vurderes for langtidsvirkende antibiotika (f.eks. azitromycin).

Kombinasjon med malariaproylakse

Dersom det er nødvendig med malariaproylakse, anbefales det å fullføre vaksinasjon med Vivotif i forkant av malariaproylaksen. Det skal da ventes minst tre dager etter siste dosen med Vivotif før malariaproylaksen påbegynnes.

Vivotif kan administreres samtidig med gulfebervaksine, CVD 103-HgR-koleravaksine og peroral poliovaksine. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende interaksjon mellom Vivotif og andre levende, svekkede vaksiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen reproduksjonsstudier hos dyr er blitt utført med Vivotif. Det er ikke kjent om Vivotif forårsaker fosterskader når det administreres hos gravide kvinner, eller om det påvirker reproduksjonsevnen. Vivotif skal ikke administreres under graviditet, med mindre dette er strengt nødvendig, som i tilfeller med økt risiko for infeksjon.

Amming

Det finnes ingen data vedrørende administrasjon av Vivotif hos ammende mødre. S. Typhi Ty21a absorberes ikke systemisk, og forventes derfor ikke å bli skilt ut i morsmelk hos mennesker. Vivotif skal ikke administreres under amming, med mindre dette er strengt nødvendig, som i tilfeller med økt risiko for infeksjon.

Fertilitet

Det er ukjent om Vivotif kan påvirke reproduksjonsevnen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt i pkt. 4.8 kan imidlertid føre til en forbigående påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier ble mer enn 1,4 millioner Vivotif-kapsler administrert. Siden første registrering, er det distribuert mer enn 100 millioner doser. Bivirkningene som forekom oftest var magesmerter, kvalme, hodepine, feber, diaré, oppkast og hudutslett. De fleste bivirkningene var milde. Det ble meldt ett isolert tilfelle av ikke-fatal anafylaktisk sjokk, som ble vurdert som en allergisk reaksjon på vaksinen.

Frekvenskonvensjonen for bivirkningene er som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble observert i kliniske studier var som følger:

Bivirkning	Frekvens
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Hodepine	Vanlig
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Magesmerter, kvalme, oppkast, diaré	Vanlig
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Utslett	Vanlig
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Feber	Vanlig

Bivirkninger som ble meldt etter markedsføring er som følger:

Bivirkning*
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>
Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon, inkludert sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>
Redusert matlyst
<i>Nevrologiske sykdommer</i>
Parestesi, svimmelhet

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>
Flatulens, oppblåst mage
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>
Dermatitt, kløe, urtikaria
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>
Artralgi, myalgi, rygg smerter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>
Asteni, sykdomsfølelse (malaise), fatigue, frysninger, influensalignende sykdom

*Fordi disse bivirkningene ble meldt spontant etter markedsføring i en populasjon med ukjent størrelse, er det ikke mulig å fastslå frekvensen. Derfor er frekvensen for disse bivirkningene ikke kjent.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad for bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er gjort sporadiske meldinger av overdosering, dvs. inntak av to eller flere kapsler samtidig. De rapporterte symptomene skilte seg ikke fra de som ble meldt etter inntak av anbefalt dose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterievaksiner, ATC-kode: J07A P01

Virkningsmekanisme

I motsetning til virulent *S. Typhi*, som kan forårsake systemisk sykdom, er vaksinstammen Ty21a svekket som et resultat av fraværet av virulensfaktoren Vi kapsel-polysakkarid, og *galE*-mutasjonen som forårsaker irreversible endringer i biosyntesen av celleveggen. *GalE*-mutasjonen begrenser replikasjon *in vivo* på grunn av en akkumulasjon av toksiske metabolitter, noe som forårsaker lysis av bakteriecellen. Vaksinstammen Ty21a holder seg derfor i tarmsystemet, og kan ikke påvises systemisk eller i avføring etter inntak av den vanlige dosen. Ty21a utløser humoral og cellulær immunitet både lokalt og systemisk.

Mer spesifikt induserer Ty21a IgA mot *Salmonella* O-antigenet samt antistoff-sekresjonsceller (ASC) og polyfunksjonelle CD4⁺ og CD8⁺ T-celler som migrerer tilbake til tarmen. IgA og CD8⁺-responser kan detekteres i mage-tarm-kanalen i opptil 2 år etter vaksinerings med Ty21a.

Det ble utført en ikke-placebo-kontrollert provokasjonsstudie med en tidlig utgave av formulering og doseringsregime av Ty21a hos forsøkspersoner i USA, som viste 87 % beskyttelse mot virulent *S. Typhi* etter vaksinasjon.

Det er ikke påvist klinisk beskyttelse mot andre enteriske agenser som forårsaker feber, inkludert *S. Paratyphi*, i randomiserte, kontrollerte kliniske studier.

Tre-dose regimet med én enterokapsel annenhver dag, har i en feltstudie vist å ha en beskyttende effekt på 71 % (95 % KI 35 %–87 %) i det første året etter vaksinasjon, 67 % (95 % KI 47 %–79 % over tre år, og 62 % (95 % KI 48 %–73 %) over sju års oppfølging.

Fullstendig vaksinasjon består av inntak av tre kapsler, én kapsel daglig på dag 1, 3 og 5. Om ikke hele vaksinasjonsprogrammet gjennomføres, kan optimal immunrespons ikke garanteres. To doser har vist seg å ha 59 % effekt (95 % KI 41 %–71 %) og én dose hadde 29 % effekt (95 % KI 4 %–47 %) over to års oppfølging.

Revaksinasjonsstudier hos friske frivillige viste at lokal humoral og cellemediert immunitet induisert av grunnvaksinasjonen holder seg i minst tre år. Den kliniske relevansen for disse observasjonene er uklar, da ikke noe immunologisk korrelat for beskyttelse finnes. En feltstudie som ble utført i et tyfoid-endemisk område viste 62 % (95 % KI 48 % - 73 %) beskyttelse over sju år etter vaksinasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen prekliniske sikkerhetsdata tilgjengelig for Vivotif.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Ascorbinsyre (E300)
Syre hydrolysert kasein
Laktose, vannfri
Magnesiumstearat (E470)

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Erytrosin (E127)
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Kapseldrasjering:

Hydroksypropylmetylcelluloseftalat
Etylenglykol
Dietylftalat

Vaksinen inneholder også inaktiv *Salmonella* Typhi Ty21a.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pappeske med én blisterpakning. Hver blisterpakning inneholder tre kapsler.

Pakningsstørrelse: 3 doser.

Blisterpakningen er laget av plastfilm (PVC/PE/PVDC) og aluminiumsfolie.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bavarian Nordic A/S, Philip Heymans Alle 3, DK-2900 Hellerup, Danmark.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11652

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.08.2018

Dato for siste fornyelse: 16.02.2023

10. OPPDATERINGSDATO

30.09.2023