

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vivotif

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera nie mniej niż 2×10^9 żywych komórek *Salmonella enterica* serowar Typhi (skrót: S. Typhi) Ty21a.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza, sacharoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe, twarde.

Kapsułki są dwukolorowe: białe i łososiowe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka Vivotif jest wskazana do czynnego uodparniania doustnego przeciw durowi brzuszemu wywoływanemu przez *Salmonella enterica* serowar Typhi (S. Typhi) osób dorosłych i dzieci w wieku 5 lat i powyżej.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedną kapsułkę szczepionki Vivotif należy przyjąć w dniach 1, 3 i 5.

Pełny cykl szczepienia obejmuje przyjęcie trzech kapsułek w sposób opisany powyżej. Optymalna odpowiedź immunologiczna może nie zostać uzyskana do czasu ukończenia pełnego cyklu szczepienia.

Ochrona przed durem brzuszным rozpoczyna się po około siedmiu do dziesięciu dniach od przyjęcia trzeciej dawki szczepionki. Pełen cykl szczepienia należy ukończyć co najmniej jeden tydzień przed udaniem się w rejony endemiczne.

Szczepienie przypominające

Szczepienie przypominające zalecane jest po upływie trzech lat od ostatniego szczepienia u wszystkich osób.

Szczepienie przypominające składa się z przyjęcia trzech kapsułek, w dniach 1, 3 i 5, tak jak w przypadku pierwotnego schematu szczepienia.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u dzieci jest takie samo jak i u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Sposób podawania

Jedną kapsułkę szczepionki Vivotif należy przyjąć na czczo i przynajmniej na jedną godzinę przed kolejnym posiłkiem, popijając zimną lub letnią wodą (o temperaturze nie wyższej niż 37°C). Kapsułki ze szczepionką nie należy żuć lecz połknąć jak najszybciej po włożeniu jej do ust.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Reakcja alergiczna po przyjęciu produktu w przeszłości.

Wrodzony lub nabyty niedobór odporności (w tym pacjenci otrzymujący leki immunosupresyjne lub antymitotyczne).

Ostra choroba przebiegająca z gorączką lub ostra choroba żołądkowo-jelitowa. Szczepienie należy odroczyć do czasu powrotu do zdrowia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionka Vivotif nie zapewnia całkowitej ochrony przed dudem brzuszny. Osoby zaszczepione powinny przestrzegać zaleceń w zakresie higieny i zachowywać ostrożność podczas spożywania pożywienia i wody w rejonach występowania duru brzusznego.

Kapsułki zawierają laktozę i sacharozę. Szczepionka nie powinna być stosowana u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepienie produktem Vivotif należy odroczyć w okresie leczenia antybiotykiem lub sulfonamidem o działaniu przeciwbakteryjnym oraz na co najmniej trzy dni przed rozpoczęciem takiego leczenia i po jego zakończeniu ze względu na możliwość zahamowania wzrostu drobnoustrojów zawartych w szczepionce i potencjalną atenuację odpowiedzi immunologicznej. Należy rozważyć dłuższy okres odroczenia w przypadku stosowania antybiotyków o długotrwałym działaniu (np. azytromycyny).

Jednoczesne stosowanie z profilaktyką malarii

W przypadku, gdy wymagane jest zastosowanie środków profilaktycznych przeciw malarii, zaleca się zakończenie pełnego cyklu szczepienia produktem Vivotif przed zastosowaniem środków profilaktycznych przeciw malarii. W takim przypadku, należy zachować przerwę co najmniej trzech dni pomiędzy zastosowaniem ostatniej dawki produktu Vivotif i rozpoczęciem podawania środków profilaktycznych przeciw malarii.

Szczepionkę Vivotif można stosować jednocześnie ze szczepionką przeciw żółtej febrze, szczepionką CVD 103-HgR przeciw cholerze i doustną szczepionką przeciw polio. Brak danych dotyczących interakcji szczepionki Vivotif z innymi, żywymi, atenuowanymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Vivotif na rozród u zwierząt. Nie wiadomo, czy produkt Vivotif podawany kobietom w okresie ciąży powoduje uszkodzenia płodu lub wpływa na zdolności rozrodcze. Produktu Vivotif nie należy podawać w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, np. w przypadku zwiększonego ryzyka zakażenia.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących podawania produktu Vivotif kobietom karmiącym piersią. S. Typhi Ty21a nie jest wchłaniany ogólnoustrojowo, dlatego nie oczekuje się jego przenikania do mleka ludzkiego. Produktu Vivotif nie należy podawać w okresie karmienia piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, np. w przypadku zwiększonego ryzyka zakażenia.

Płodność

Nie wiadomo, czy produkt Vivotif wpływa na zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak niektóre działania niepożądane wymienione w punkcie 4.8 mogą czasowo upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych podano ponad 1,4 mln kapsulek produktu Vivotif. Od czasu pierwszej rejestracji produktu liczba rozprowadzonych dawek przewyższa 100 mln. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: ból brzucha, nudności, ból głowy, gorączka, biegunka, wymioty i wysypka. Większość działań niepożądanych miało łagodne nasilenie. Odnotowano pojedynczy przypadek wstrząsu anafilaktycznego nieprowadzącego do zgonu, który uznano za reakcję alergiczną.

Zastosowano następującą klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych były następujące:

Działania niepożądane	Częstość występowania
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Ból głowy	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Wysypka	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Gorączka	Często

Działania niepożądane zgłoszone podczas monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu są następujące:

Działania niepożądane*
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>
Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, w tym wstrząs
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>

Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego
Parestezje, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit
Wzdęcia, rozdęcie brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Zapalenie skóry, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Astenia, złe samopoczucie, zmęczenie, dreszcze, choroba grypopodobna

*Ponieważ działania te zgłaszane są spontanicznie podczas monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu przez populację o nieznanym wielkości, ustalenie częstości ich występowania nie jest możliwe. W związku z tym częstość występowania tych działań jest nieznaną.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będzie taki sam, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano sporadyczne przypadki przedawkowania, np. przyjęcie dwóch lub większej ilości kapsułek jednocześnie. Zgłaszane objawy nie różniły się od objawów występujących w przypadku zalecanego dawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki przeciwbakteryjne, kod ATC: J07AP01

Mechanizm działania

W odróżnieniu od zjadliwego *S. Typhi*, który może wywoływać chorobę ogólnoustrojową, szczep Ty21a zawarty w szczepionce jest atenuowany w wyniku braku czynnika zjadliwości polisacharydu otoczkowego Vi oraz w wyniku mutacji genu *galE*, która powoduje nieodwracalne zmiany w biosyntezie ścian komórkowych. Mutacja genu *galE* ogranicza replikację *in vivo* wskutek gromadzenia się toksycznych metabolitów powodujących rozpad komórek bakteryjnych. Szczep Ty21a zawarty w szczepionce pozostaje miejscowo w jelicie i po przyjęciu normalnej dawki nie jest wykrywany ogólnoustrojowo ani w kale. Szczep Ty21a zawarty w szczepionce wywołuje odporność humoralną i komórkową, zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo. W szczególności, Ty21a

indukuje IgA przeciw antygenowi O drobnoustrojów *Salmonella* oraz indukuje komórki produkujące przeciwciała (ang. *antibody-secreting cells*, ASC) i wielofunkcyjne limfocyty T CD4+ i CD8+ o fenotypie zasiedlającym jelita. Odpowiedź IgA i CD8+ można wykryć w przewodzie pokarmowym do 2 lat po zaszczepieniu Ty21a.

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie prowokacyjne bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo z zastosowaniem wczesnej postaci użytkowej i schematu dawkowania dla Ty21a, w którym wykazano 87% ochronę przeciw zjadliwemu szczepowi *S. Typhi* po szczepieniu.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną nie wykazano klinicznej ochrony przeciw innym dojelitowym drobnoustrojom wywołującym gorączkę, w tym *S. Paratyphi*.

W badaniu terenowym wykazano, że skuteczność ochrony 3-dawkowego cyklu szczepienia kapsułkami dojelitowymi w schemacie podawania co dwa dni wynosi 71% (95% CI 35%-87%) w ciągu pierwszego roku po zaszczepieniu, 67% (95% CI 47%-79%) w okresie trzech lat i 62% (95% CI 48%-73%) w okresie siedmiu lat obserwacji.

Pełne szczepienie składa się z przyjęcia trzech kapsułek w dniach 1, 3 i 5. Optymalna odpowiedź immunologiczna może nie zostać uzyskana do czasu ukończenia pełnego cyklu szczepienia. Wykazano, że skuteczność dwóch dawek wynosi 59% (95% CI 41%-71%), a jednej dawki 29% (95% CI 4%-47%) w okresie dwóch lat obserwacji.

W badaniach dotyczących szczepień przypominających u zdrowych ochotników wykazano, że odporność miejscowa, humoralna i komórkowa uzyskana po szczepieniu pierwotnym utrzymuje się przez co najmniej trzy lata. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest jednoznaczne w związku z brakiem immunologicznych wskaźników ochrony. W badaniu terenowym przeprowadzonym w rejonie endemicznym duru brzuszego wykazano ochronę na poziomie 62% (95% CI 48%-73%) w okresie siedmiu lat po szczepieniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych o bezpieczeństwie produktu Vivotif.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze zawarte w szczepionce to:

Sacharoza
Kwas askorbinowy (E300)
Hydrolyzate kazeiny
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian (E470)

Kapsułka:

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Oślonka kapsułki:

Hydroksypropylu metylocelulozy ftalan

Glikol etylenowy

Dietylu ftalan

Szczepionka zawiera również inaktywowane drobnoustroje *Salmonella* Typhi Ty21a.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające jeden blister. Każdy blister zawiera trzy kapsułki. Wielkość opakowania: 3 dawki.

Blister wykonany jest z folii z tworzywa sztucznego (PCW/PE/PVDC) i folii aluminiowej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PaxVax Ltd., 1 Victoria Square, Birmingham B1 1BD, Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO