

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Vivotif

tvrdé gastrorezistentné kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje najmenej  $2 \times 10^9$  životaschopných buniek *Salmonella enterica*, sérovar Typhi (skr. *S. Typhi*) Ty21a.

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza, sacharóza.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrde gastrorezistentné kapsuly.

Kapsuly sú dvojfarebné: bielej a lososovoružovej farby.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Vivotif je indikovaný na aktívnu perorálnu imunizáciu proti brušnému týfusu spôsobenému druhom *Salmonella enterica*, sérovar Typhi (*S. Typhi*) u dospelých a detí vo veku päť rokov a starších.

Táto vakcína sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna kapsula Vivotifu sa užíva v 1., 3. a 5. deň.

Kompletná vakcinácia pozostáva z požitia troch kapsúl tak, ako je popísané vyššie. Optimálna imunitná odpoveď sa nemusí dosiahnuť, pokiaľ sa nedokončí celá vakcinačná schéma.

Ochrana pred brušným týfusom začína približne sedem až desať dní po požití tretej dávky vakcíny. Celú vakcinačnú schému je potrebné ukončiť minimálne týždeň pred cestou do endemickej oblasti.

##### *Revakcinácia*

Všetkým jednotlivcom sa revakcinácia odporúča tri roky po poslednej vakcinácii.

Revakcinácia pozostáva z požitia troch kapsúl v 1., 3. a 5. deň tak, ako podľa pôvodnej vakcinačnej schémy.

## *Pediatrická populácia*

Dávkovanie u detí je rovnaké ako u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako päť rokov neboli stanovené.

### Spôsob podávania

Jedna kapsula Vivotifu sa zapije studenou alebo vlažnou vodou (teplota neprevyšujúca 37 °C) na prázdny žalúdok a najmenej jednu hodinu pred ďalším jedlom. Kapsula vakcíny sa nemá žuvať a má sa prehltnúť čo najskôr po vložení do úst.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Alergická reakcia po predošlom požití vakcíny.

Vrodená alebo získaná imunodeficiencia (vrátane pacientov, ktorí dostávajú imunosupresíva alebo antimitotické lieky).

Akútne horúčkové ochorenie alebo akútne gastrointestinálne ochorenie. Vakcinácia sa má odložiť, až kým sa pacient nezotaví.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Vivotif neposkytuje 100 % ochranu pred brušným týfusom. Zaočkované osoby majú dodržiavať hygienické odporúčania a byť opatrné pri konzumácii jedla a vody v oblastiach postihnutých týfusom.

Kapsuly obsahujú laktózu a sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, vrodeným deficitom laktázy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou, intoleranciou fruktózy alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať túto vakcínu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vakcinácia Vivotifom sa má odložiť počas liečby antibiotikami alebo antibakteriálnymi sulfónamidmi a aspoň tri dni pred touto liečbou a po nej z dôvodu možnej inhibície rastu organizmov vakcíny a potenciálneho zoslabenia imunitnej odpovede. V prípade dlhodobo pôsobiacich antibiotík (napr. azitromycín) je potrebné zvážiť dlhší interval.

Kombinácia s liekmi na profylaxiu malárie.

Ak je potrebná profylaxia malárie, odporúča sa dokončiť vakcináciu Vivotifom pred podaním liekov na profylaxiu malárie. V tomto prípade je potrebné dodržať aspoň trojdňový interval medzi poslednou dávkou Vivotifu a začiatkom profylaxie malárie.

Vivotif možno podať súbežne s vakcínou proti žltej horúčke, vakcínou proti cholere typu CVD 103-HgR a perorálnou vakcínou proti poliomyelitíde. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o interakciách medzi Vivotifom a inými živými oslabenými vakcínami.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

S Vivotifom sa nevykonali reprodukčné štúdie na zvieratách. Nie je známe, či Vivotif poškodzuje plod po podaní gravidným ženám alebo či má vplyv na reprodukčnú schopnosť. Vivotif sa nemá podávať počas tehotenstva, pokiaľ nie je jednoznačne potrebný, ako napríklad v prípadoch zvýšeného rizika infekcie.

### Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa podávania Vivotifu dojčiacim matkám. *S. Typhi* Ty21a sa systémovo nevstrebáva, a preto sa neočakáva, že sa bude vylučovať do ľudského mlieka. Vivotif sa nemá podávať počas dojčenia, pokiaľ nie je jednoznačne potrebný, ako napríklad v prípadoch zvýšeného rizika infekcie.

### Fertilita

Nie je známe, či Vivotif môže ovplyvniť schopnosť reprodukcie.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Niektoré z nežiaducich účinkov uvedených v časti 4.8 môžu však dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Počas klinických skúšaní bolo podaných viac ako 1,4 milióna kapsúl Vivotifu. Počet distribuovaných dávok od prvej registrácie presahuje 100 miliónov. Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť brucha, nauzea, bolesť hlavy, horúčka, hnačka, vracanie a kožná vyrážka. Väčšina nežiaducich reakcií bola miernej povahy. Bol hlásený jeden ojedinelý prípad nefatálneho anafylaktického šoku, považovaný za alergickú reakciu na vakcínu.

Používaná klasifikácia nežiaducich reakcií podľa frekvencie je nasledovná: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní došlo k nasledovným nežiaducim reakciám:

<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Bolesť hlavy	Časté
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka	Časté
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Vyrážky	Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Horúčka	Časté

Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené počas sledovania po uvedení na trh:

<b>Nežiaduce reakcie*</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>
Precitlivenosť, anafylaktická reakcia vrátane šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>
Znížená chuť do jedla
<i>Poruchy nervového systému</i>
Parestézia, točenie hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>
Flatulencia, distenzia brucha
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>
Dermatitída, svrbenie, žihľavka

<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>
Artralgia, myalgia, bolesť chrbta
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>
Asténia, malátnosť, únava, triaška, ochorenie podobné chrípke

\*Keďže sú tieto reakcie hlásené spontánne po uvedení lieku na trh z populácie neznámej veľkosti, nie je možné určiť ich frekvenciu. Preto je frekvencia týchto reakcií neznáma.

#### Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Bolí zaznamenané príležitostné hlásenia o predávkovaní, t. j. užitie dvoch alebo viacerých kapsúl súčasne. Hlásené príznaky sa nelíšili od príznakov pri odporúčanom dávkovaní.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: bakteriálne očkovacie látky, ATC kód: J07AP01

#### Mechanizmus účinku

Na rozdiel od virulentnej *S. Typhi*, ktorá môže spôsobiť systémové ochorenie, vakcínový kmeň Ty21a je oslabený následkom neprítomnosti Vi kapsulárneho polysacharidového faktora virulencie a mutáciou *galE*, ktorá spôsobuje nevratné zmeny v biosyntéze bunkovej steny. Mutácia *galE* limituje replikáciu *in vivo* prostredníctvom akumulácie toxických metabolitov, ktoré spôsobujú lýzu bakteriálnej bunky. Vakcínový kmeň Ty21a tak zostáva lokálne v čreve a po požití obvyklej dávky ho nemožno zistiť systémovo alebo v stolici. Ty21a spúšťa humorálnu a bunkovú imunitu lokálne aj systémovo. Konkrétne, Ty21a indukuje IgA proti O antigénu druhu *Salmonella*, ako aj bunky vylučujúce protilátky (antibody-secreting cells, ASCs) a polyfunkčné CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup> T bunky s fenotypom, ktorý sa udomácňuje v črevách. Odpovede vo forme IgA a CD8<sup>+</sup> sa dajú zistiť v gastrointestinálnom trakte do 2 rokov po vakcinácii s Ty21a.

Bola vykonaná štúdia s umýselne vyvolanou infekciou bez kontroly placebom so včasnou formuláciou a dávkovacím režimom Ty21a na jedincoch v Spojených štátoch, ktorá po vakcinácii preukázala 87 % ochranu pred virulentnou *S. Typhi*.

V randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach nebola preukázaná klinická ochrana pred inými črevnými mikroorganizmami spôsobujúcimi horúčku, vrátane *S. Paratyphi*.

V skúšaní v teréne sa ukázalo, že dávkovacia schéma troch dávok gastrorezistentných kapsúl užívaných každý druhý deň má ochrannú účinnosť 71 % (95 % IS 35 % - 87 %) počas prvého roka po vakcinácii, 67 % (95 % IS 47 % - 79 %) počas trojročného sledovania a ochranu 62 % (95 % IS 48 % - 73 %) počas sedemročného sledovania.

Celý cyklus vakcinácie pozostáva z požitia troch kapsúl v 1., 3. a 5. deň. Optimálna imunitná odpoveď sa nemusí dosiahnuť, pokiaľ sa nedokončí celá vakcinačná schéma. Ukázalo sa, že dve dávky majú účinnosť 59 % (95 % IS 41 % - 71 %) a jedna dávka mala účinnosť 29 % (95 % IS 4 % - 47 %) počas dvojročného sledovania.

Revakcinačné štúdie u zdravých dobrovoľníkov preukázali, že lokálna humorálna a bunkami sprostredkovaná imunita indukovaná primárnou vakcináciou pretrváva počas aspoň troch rokov. Klinická významnosť týchto pozorovaní nie je jasná, pretože nie je k dispozícii žiaden imunologický korelát ochrany. Terénna štúdia vykonaná v oblasti s endemickým výskytom týfusu preukázala 62 % ochranu (95 % IS 48 % - 73 %) počas siedmich rokov po vakcinácii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neaplikovateľné.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pre Vivotif nie sú k dispozícii žiadne predklinické údaje o bezpečnosti.

# **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

Pomocné látky obsiahnuté v tomto lieku sú nasledovné:

Sacharóza  
Kyselina askorbová (E300)  
Kyslý kazeínový hydrolyzát  
Bezvodá laktóza  
Stearan horečnatý (E470)

*Obal kapsuly:*

Želatína  
Oxid titaničitý (E171)  
Erytrozín (E127)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

*Povlak kapsuly:*

Ftalát hydroxypropylmetylcelulózy  
Etylénglykol  
Dietylftalát

Táto vakcína tiež obsahuje inaktívne baktérie druhu *Salmonella* Typhi Ty21a.

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

18 mesiacov.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Blistrové balenie uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Papierová škatuľka s jedným blisterovým balením. Každé blisterové balenie obsahuje tri kapsuly.  
Veľkosť balenia: 3 dávky.  
Blisterové balenie je zložené z plastového filmu (PVC/PE/PVDC) a hliníkovej fólie.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0364/18-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14.novembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09.októbra 2023

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023