

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vivotif enterosolventní tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje nejméně  $2 \times 10^9$  živých buněk *Salmonella enterica* sérotyp Typhi (zkratka *S. Typhi*) Ty21a.

Pomocné látky se známým účinkem: laktosa, sacharosa.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdé tobolky.

Tobolky jsou dvojbarevné: bílá a lososová.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vivotif je indikován k aktivní perorální imunizaci proti břišnímu tyfu způsobenému bakterií *Salmonella enterica* sérotyp Typhi (*S. Typhi*) u dospělých a dětí ve věku pěti let a starších.

Tato vakcína se má používat v souladu s oficiálními doporučeními.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Jedna tobolka přípravku Vivotif se užije ve dnech 1, 3 a 5.

Kompletní vakcinace zahrnuje užití tří tobolek tak, jak je uvedeno výše. Optimální imunitní odpověď nebude dosažena, pokud se nedokončí celé vakcinační schéma.

Ochrana proti břišnímu tyfu začíná asi sedm až deset dnů po užití třetí dávky vakcíny. Celé vakcinační schéma má být dokončeno nejméně jeden týden před cestou do endemické oblasti.

##### *Revakcinace*

Revakcinace se doporučuje po třech letech po poslední vakcinaci u všech jedinců.

Revakcinace zahrnuje požití tří tobolek v den 1, 3 a 5, tak jako je originální vakcinační schéma.

##### *Pediatrická populace*

Dávkování u dětí je stejné jako u dospělých. Bezpečnost a účinnost u dětí mladších než pět let nebyla stanovena.

## Způsob podání

Jedna tobolka přípravku Vivotif se užívá na lačno a zapije se studenou nebo vlažnou vodou (teplota nepřesahující 37 °C), alespoň jednu hodinu před dalším jídlem. Tobolka s vakcínou se nemá žvýkat a má se polknout co nejdříve po vložení do úst.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Alergická reakce na předchozí podání přípravku.

Vrozený nebo získaný imunodeficit (včetně pacientů, kteří užívají imunosupresiva nebo antimitotické léky).

Akutní horečnaté onemocnění nebo akutní gastrointestinální onemocnění. Vakcinaci je třeba odložit až po zotavení.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Vivotif neposkytuje 100% ochranu proti břišního tyfu. Vakcinované osoby mají dodržovat hygienická doporučení a opatření týkající se jídla a vody, které konzumují v oblastech postižených tyfem.

Tobolka obsahuje laktosu a sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy, intolerancí fruktosy nebo sacharázo-izomaltázovou insuficiencí nemají tuto vakcínu užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vakcinace přípravkem Vivotif se má odložit během a alespoň tři dny před a po antibiotické léčbě nebo antibakteriální léčbě sulfonamidy kvůli možné inhibici růstu vakcinačních organismů a potenciálnímu utlumení imunitní odpovědi. Pro dlouhodobě působící antibiotika (např. azithromycin) je třeba zvážit delší interval.

Kombinace s profylaxí malárie

Pokud je nutná profylaxe malárie, doporučuje se dokončit vakcinaci přípravkem Vivotif před profylaxí malárie. V takovém případě je třeba mezi poslední dávkou přípravku Vivotif a zahájením profylaxe malárie zachovat interval alespoň tři dny.

Přípravek Vivotif se může podávat souběžně s vakcínou proti žluté zimnici, vakcínou proti choleře CVD 103-HgR a perorální vakcíně proti poliomyelitidě. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se interakce mezi přípravkem Vivotif a dalšími živými atenuovanými vakcínami.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

S přípravkem Vivotif nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech. Není známo, zda přípravek Vivotif způsobuje poškození plodu, pokud se podává těhotným ženám nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnosti. Přípravek Vivotif se nemá podávat během těhotenství, pokud to není zjevně zapotřebí, například v případech zvýšeného rizika infekce.

#### Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se podávání přípravku Vivotif kojícím matkám. *S. Typhi* Ty21a se systémově nevstřebává, proto se neočekává jeho vylučování do mateřského mléka. Přípravek Vivotif se nemá podávat v období kojení, pokud to není zjevně zapotřebí, například v případech zvýšeného rizika infekce.

### Fertilita

Není známo, zda přípravek Vivotif může ovlivnit reprodukční schopnost.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly provedeny žádné studie týkající se schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, některé z nežádoucích účinků uvedených v bodě 4.8 mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Během klinických studií bylo podáno více než 1,4 milionu tobolek. Od první registrace překročil počet distribuovaných dávek 100 milionů. Nejčastější nežádoucí účinky jsou bolest břicha, nauzea, bolest hlavy, horečka, průjem, zvracení a kožní vyrážka. Většina nežádoucích účinků byla mírná. Byl hlášen jeden izolovaný případ nefatálního anafylaktického šoku, který byl považován za alergickou reakci na vakcínu.

Použitá klasifikace frekvence nežádoucích účinků je následující: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytovaly v klinických studiích uspořádané dle třídy orgánových systémů jsou následující:

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Bolest hlavy	Časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Vyrážka	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě</i>	
Pyrexie	Časté

Nežádoucí účinky hlášené během sledování po uvedení na trh jsou následující:

<b>Nežádoucí reakce *</b>
<i>Poruchy imunitního systému</i>
Hypersenzitivita, anafylaktická reakce, včetně šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>
Snížená chuť k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>
Parestezie, závrať
<i>Gastrointestinální poruchy</i>
Flatulence, břišní distenze
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>

Dermatitida, pruritus, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>
Artralgie, myalgie, bolest zad
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>
Astenie, malátnost, únava, třesavka, onemocnění podobající se chřipce

\*Vzhledem k tomu, že tyto nežádoucí účinky byly hlášeny spontánně v období po uvedení na trh z populace neznámé velikosti, není možné určit jejich frekvenci. Proto se frekvence těchto nežádoucích účinků uvádí jako není známo.

#### Pediatrická populace

U dětí se předpokládá stejná frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Bylo hlášeno několik případů předávkování, tzn. užití dvou nebo více tobolek najednou. Hlášené příznaky se však nelišily od příznaků při doporučené dávce.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Bakteriální vakcíny, ATC kód: J07AP01

#### Mechanismus účinku

Na rozdíl od virulentní *S. typhi*, která může způsobovat systémové onemocnění, je vakcinační kmen Ty21a atenuovaný v důsledku absence Vi kapsulárního polysacharidu jako faktoru virulence a mutace *galE*, která způsobuje ireverzibilní změny v biosyntéze buněčné stěny. Mutace *galE* omezuje replikaci *in vivo* v důsledku akumulace toxických metabolitů, které způsobují lýzu bakteriální buňky.

Vakcinační kmen Ty21a tak zůstává lokálně ve střevě a nemůže být detekován systémově nebo ve stolici po požití obvyklé dávky. Vakcinační kmen Ty21a spouští humorální a buněčnou imunitu lokálně a systémově. Specificky Ty21a indukuje IgA proti antigenu *Salmonella* O a také protilátky sekretující buňky (antibody-secreting cells, ASCs) a polyfunkční CD4+ a CD8+ T buňky se střevním (gut-homing) fenotypem. IgA a CD8+ odpověď je možné detekovat v gastrointestinálním traktu do 2 let po vakcinaci Ty21a.

Byla provedena nekontrolovaná studie provokační expozice dávce dřívější formy vakcíny u amerických subjektů režimem přípravku Ty21a, která prokázala 87% ochranu proti virulentní *S. typhi* po vakcinaci.

Klinická ochrana proto dalším agens způsobujícím enterickou horečku včetně *S. paratyphi* nebyla prokázána v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích.

Třídávkový režim s enterosolventními tobolkami v režimu podávání každý druhý den ukázala v terénní studii protektivní účinnost 71 % (95 % IS 35 %-87 %) během prvního roku po vakcinaci, 67 % (95 % IS 47 %-79 %) během tří let a 62 % (95 % IS 48 %-73 %) během sedmi let sledování.

Kompletní vakcinace zahrnuje požití tří tobolek v den 1, 3 a 5. Optimální imunitní odpověď nemusí být dosažena, pokud není dokončen celý vakcinační režim. U dvou dávek byla prokázána účinnost 59 % (95 % IS 41 %-71 %) a u jedné dávky 29 % (95 % IS 4 %-47 %) během dvou let sledování.

Revakcinační studie u zdravých dobrovolníků prokázaly, že lokální humorální a buněčná imunita indukovaná primární vakcinací přetrvává po dobu alespoň tři let. Klinický význam těchto pozorování není jasný, protože neexistuje žádná korelace mezi imunitou a ochranou. Terénní studie provedená v endemických oblastech břišního tyfu ukázala ochranu 62 % (95% IS 48 %-73 %) po více než sedmi letech od vakcinace.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Pro přípravek Vivotif nejsou k dispozici žádné předklinické bezpečnostní údaje.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pomocné látky:

Sacharosa  
Kyselina askorbová (E300)  
Hydrolyzovaný kasein  
Laktosa  
Magnesium-stearát (E470)

*Tobolka:*

Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Sodná sůl erytrosinu (E127)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

*Potahová vrstva::*

Ftalát hypromelosity  
Etylenglykol  
Diethyl-ftalát

Vakcína také obsahuje neaktivní *Salmonella* Typhi Ty21a.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte blistry v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička s jedním blistrem. Blistr obsahuje tři tobolky. Velikost balení: 3 dávky. Blistr je tvořen plastovou folií (PVC/PE/PVDC) a aluminiovou folií.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Emergent Netherlands B.V., Strawinskylaan 411, 1077 XX Amsterdam, Holandsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

59/119/17-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 11. 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 5. 2019