

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vivotif

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää vähintään 2×10^9 elävää *Salmonella enterica* serovar Typhi (lyhennetään: *S. Typhi*) Ty21a -kannan mikrobisolua.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosi, sakkaroosi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

Kapselit ovat kaksivärisiä: valkoinen ja lohenpunainen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vivotif on suun kautta otettava aktiivinen immunisaatio *Salmonella enterica* serovar Typhi'n (*S. Typhi*) aiheuttamaa lavantautia vastaan aikuisille ja vähintään 5-vuotiaille lapsille.

Tätä rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi kapseli Vivotif -valmistetta otetaan päivinä 1, 3 ja 5.

Täysi rokotus koostuu kolmen kapselin ottamisesta yllä kuvatulla tavalla. Parasta mahdollista immuunivastetta ei ehkä saada, jollei koko rokotusohjelmaa ole noudatettu.

Rokotteen suojavaikutus lavantautia vastaan alkaa noin 7–10 vuorokauden kuluttua kolmannen rokoteannoksen ottamisesta. Koko rokotusohjelma on saatettava päätökseen vähintään viikkoa ennen endeemiselle alueella matkustamista.

Uusintarokotus

Uusintarokotusta suositellaan kaikille kolmen vuoden kuluttua viimeisimmästä rokotuksesta. Uusintarokotus koostuu kolmesta kapselistä otettuna yksi kapseli kerrallaan päivinä 1, 3 ja 5 kuten ensimmäisessä rokotusohjelmassa.

Pediatriset potilaat

Annostus lapsille on sama kuin aikuisille. Turvallisuutta ja tehoa alle viiden vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Yksi kapseli Vivotif -valmistetta otetaan kylmän tai haalean veden keralla (korkeintaan 37 °C) tyhjiin mahaan vähintään yksi tunti ennen seuraavaa ateriaa. Rokotekapselia ei saa pureskella ja se on nieltävä mahdollisimman nopeasti suuhun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin otetun saman valmisteen aiheuttama allerginen reaktio.

Syynnäinen tai hankittu immuunivajavuustila (mukaan lukien potilaat, jotka saavat immunosuppressiivista tai antimitoottista lääkettä).

Äkillinen kuume- tai maha-suolikanavan sairaus. Rokotusta on lykättävä kunnes potilas on parantunut.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vivotif ei anna 100 %:ta suojaa lavantautia vastaan. Rokotteen saaneiden on noudatettava hygieniasta annettuja ohjeita ja oltava varuillaan nautitun ruoan ja veden suhteen lavantautialueilla.

Kapselit sisältävät laktoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, syynnäinen laktaasiinpuutos, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, ei tule ottaa tätä rokotetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vivotif -rokotusta on lykättävä antibioottisen ja antibakteerisen sulfonamidihoidon aikana ja vähintään kolme vuorokautta ennen hoitoa ja hoidon jälkeen, sillä on olemassa mahdollisuus, että rokoteorganismien kasvu estyy ja immuunivaste heikkenee. Pidempää taukoa on harkittava pitkävaikutteisia antibiootteja (esim. atsitromysiiniä) otettaessa.

Yhdessä malarian estolääkityksen kanssa

Jos malarian estolääkitys on välttämätön, Vivotif -rokotteen täyden kuurin ottamista suositellaan ennen malarian estolääkitystä. Tässä tapauksessa on pidettävä vähintään kolmen vuorokauden tauko viimeisen Vivotif -annoksen ottamisen ja malarian estolääkityksen aloittamisen välillä.

Vivotif voidaan ottaa samanaikaisesti keltakuumerokotteen, CVD 103-HgR -kolerarokotteen ja suun kautta otettavan poliorokotteen kanssa. Ei tiedetä, onko Vivotif -rokotteella interaktioita muiden elävien heikennettyjen rokotteen kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty Vivotif -valmisteella. Ei ole tietoa Vivotif -valmisteen sikiöön kohdistuvasta haitallisesta vaikutuksesta kun sitä annetaan raskaana oleville naisille tai sen vaikutuksesta lisääntymiseen. Vivotif -valmistetta ei pidä antaa raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista, kuten suurentuneen tartuntariskin tapauksissa.

Imetys

Vivotif -rokotteen käytöstä imettäville äideille ei ole tietoja saatavissa. S. Typhi Ty21a ei imeydy systeemisesti, ja sen vuoksi sen ei odoteta erittyvän ihmisen rintamaitoon. Vivotif -valmistetta ei pidä antaa imetyksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista, kuten suurentuneen tartuntariskin tapauksissa.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, voiko Vivotif vaikuttaa hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista haittavaikutuksista saattavat kuitenkin ohimenevästi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa annettiin yli 1,4 miljoonaa kapselia Vivotif -valmistetta. Alkuperäisestä rekisteröinnistä lähtien toimitettujen annosten lukumäärä ylittää 100 miljoonaa. Useimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat olleet vatsakipu, pahoinvointi, päänsärky, kuume, ripuli, oksentelu ja ihottuma. Useimmat haittavaikutukset ovat olleet lieviä. Ilmoitus on saatu yhdestä yksittäisestä ei-kuolemaan johtaneesta anafylaktisesta sokista, jonka katsottiin olevan allerginen reaktio rokotteelle.

Haittavaikutusten esiintymistiheydestä käytetty luokitus on seuraava: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset olivat seuraavat:

Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
<i>Hermosto</i>	
Päänsärky	Yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Yleinen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Ihottuma	Yleinen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Kuume	Yleinen

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu seuraavista haittavaikutuksista:

Haittavaikutukset*
<i>Immuunijärjestelmä</i>
Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio, mukaan lukien sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>
Ruokahalun heikkeneminen
<i>Hermosto</i>
Parestesia, heitehuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>
Ilmavaivat, vatsan turvotus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>
Dermatiitti, kutina, nokkosihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>
Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>
Voimattomuus, huonovointisuus, väsymys, vilunväristykset, influenssan kaltainen sairaus

*Koska näitä vaikutuksia ilmoitetaan spontaanisti myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa tuntemattomalla lukumäärällä potilaita, niiden esiintymistiheyttä ei voida vahvistaa. Siksi näiden vaikutusten esiintymistiheys on tuntematon.

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten odotetaan olevan yleisyydeltään, tyypiltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Satunnaisia ilmoituksia yliannostuksesta on saatu, esim. kahden tai useamman kapselin ottaminen samanaikaisesti. Ilmoitetut oireet eivät poikenneet niistä, joita on saatu suositeltuihin annostuksiin liittyen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lavantautirokotteet ATC-koodi: J07AP01

Vaikutusmekanismi

Toisin kuin virulentti *S. typhi* -kanta, joka voi aiheuttaa systeemisen sairauden, Ty21a-rokotekanta on heikennetty Vi-kapselipolysakkaridin virulenssitekijän puuttumisen ja *galE*-mutaation vuoksi, joka aiheuttaa soluseinämän biosynteesin palautumattomia muutoksia. *GalE*-mutaatio rajoittaa replikoitumista *in vivo* toksisten metaboliittien keräytymisen vuoksi, mikä aiheuttaa bakteerisolun hajoamisen. Ty21a-rokotekanta säilyy siis paikallisesti suolella eikä sitä voida paikallistaa systeemisesti eikä ulosteessa tavanomaisen annoksen ottamisen jälkeen. Ty21a käynnistää humoraalisen ja soluvälitteisen vastustuskyvyn sekä paikallisesti että systeemisesti. Erityisesti Ty21A induoi IgA:ta *Salmonella* O:n antigeneihin sekä vasta-aineita erittäviä soluja (ASC) ja monitoimisia CD4+ ja CD8+ T-soluja, joilla on suoleen kotiutuva fenotyyppi. IgA- ja CD8+ -vasteita voidaan havaita maha-suolikanavassa vielä 2 vuoden ajan rokotuksesta.

Yhdysvaltalaisille koehenkilöille tehtiin lumelääkekontrolloimaton altistustutkimus, jossa käytettiin Ty21a:n varhaista lääkemuotoa ja annosohjelmaa ja jossa osoitettiin rokotuksen jälkeinen 87 %:n suoja virulenttia *S. typhi* -kantaa vastaan.

Kliinistä suojaa muita enteristä kuumetta aiheuttavia taudinaiheuttajia vastaan, *S. Paratyphi* mukaan lukien, ei ole osoitettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Kolmen annoksen kuuri joka toinen vuorokausi annettavilla enterokapseleilla on kenttätutkimuksessa osoittanut 71 %:n suojatehoa (95 % CI 35 %–87 %) välittömästi rokotuksen jälkeisenä vuonna, 67 %:n suojatehoa (95 % CI 47 %–79 %) kolmen vuoden aikana rokotuksen jälkeen ja 62 %:n tehoa (95 % CI 48 %–73 %) seitsemän vuoden pituisessa seurannassa.

Täysi rokotusohjelma koostuu kolmesta suun kautta otettavasta kapselista, yksi kapseli joka toisena päivänä, päivinä 1, 3 ja 5. Parasta mahdollista immuunisuojaa ei saada, ellei täyttä rokotusohjelmaa noudateta. Kahden annoksen osoitettiin antavan 59 %:n suojan (95 % CI 41 %–71 %) ja yhdellä annoksella saatiin 29 %:n suoja (95 % CI 4 %–47 %) kahden vuoden pituisessa seurannassa.

Uusintarokotustutkimukset terveille vapaaehtoisille osoittivat, että ensimmäisen rokotuksen aikaansaama paikallinen humoraalinen ja soluvälitteinen immunitetti säilyy vähintään kolmen vuoden ajan. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä, koska suojan immunologisia korrelaatteja ei tunneta. Kenttätutkimuksessa, joka tehtiin alueella, jolla lavantautiriski on suuri, osoitettiin 62 %:n (95 % CI 48 %–73 %) suoja yli seitsemän vuoden kuluttua rokotuksesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tietoja Vivotif -valmisteen käytön turvallisuudesta ei ole saatavissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valmisteen sisältämät apuaineet ovat seuraavat:

Sakkarooosi
Askorbiinihappo (E300)
Kaseiinihappohydrolysaatti
Vedetön laktoosi
Magnesiumstearaatti (E470)

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Erytrosiini (E127)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Kapselin päällyste:

Hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti
Etyleeniglykoli
Dietyyliftalaatti

Rokote sisältää myös inaktiivista *Salmonella* Typhi Ty21a:ta.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yhden läpipainopakkauksen sisältävä pahvirasia. Yksi läpipainopakkaus sisältää kolme kapselia. Pakkauskoko: 3 annosta. Läpipainopakkaus on valmistettu muovikalvosta (PVC/PE/PVDC) ja alumiinifoliosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35130

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2019