

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vivotif, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat ten minste 2×10^9 levensvatbare cellen van *Salmonella enterica* serovar Typhi (afgekort: S. Typhi) Ty21a.

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose, sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsules.

De capsules zijn tweekleurig: wit en zalmroze.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vivotif is geïndiceerd voor actieve orale immunisatie tegen buiktyfus, veroorzaakt door *Salmonella enterica* serovar Typhi (S. Typhi), bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van vijf jaar en ouder.

Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén capsule Vivotif wordt ingenomen op dag 1, 3 en 5.

Een volledige vaccinatie omvat de inname van drie capsules zoals hierboven beschreven. De optimale immuunrespons wordt enkel met zekerheid bereikt wanneer het volledige vaccinatieschema is voltooid.

De bescherming tegen buiktyfus begint ongeveer zeven tot tien dagen na de inname van de derde dosis van het vaccin. Het gehele vaccinatieschema moet uiterlijk één week voorafgaand aan de reis naar een endemisch gebied worden voltooid.

Hervaccinatie

Voor alle personen wordt hervaccinatie aanbevolen drie jaar na de meest recente vaccinatie.

Hervaccinatie bestaat uit de inname van drie capsules op dag 1, 3 en 5, net zoals het oorspronkelijke vaccinatieschema.

Pediatrische patiënten

De dosering bij kinderen is dezelfde als bij volwassenen. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan vijf jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Eén capsule Vivotif wordt ingenomen met koud of lauw water (temperatuur niet hoger dan 37 °C) op een lege maag en ten minste één uur vóór de volgende maaltijd. De capsule met het vaccin mag niet worden gekauwd en moet zo snel mogelijk na het in de mond stoppen, worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Allergische reactie op een eerdere inname van het product.

Aangeboren of verworven immunodeficiëntie (waaronder patiënten die immunosuppressiva of antimetabieten toegediend krijgen).

Acute febriele ziekte of acute gastro-intestinale ziekte. De vaccinatie moet worden uitgesteld tot na het herstel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vivotif biedt geen 100% bescherming tegen buiktyfus. Personen die gevaccineerd zijn, moeten het advies over hygiënemaatregelen opvolgen en voorzichtig zijn met de consumptie van voedsel en water in gebieden die door buiktyfus zijn getroffen.

De capsules bevatten lactose en sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, congenitale lactasedeficiëntie, glucose-galactosemalabsorptie, fructose-intolerantie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit vaccin niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De vaccinatie met Vivotif moet worden uitgesteld tijdens en gedurende ten minste drie dagen vóór en na een behandeling met antibiotica of antibacteriële sulfonamiden wegens mogelijke remming van de groei van de organismen in het vaccin en mogelijke verzwakking van de immuunrespons. Voor antibiotica met een langdurige werking (bijv. azitromycine) moet een langer interval worden overwogen.

Combinatie met malariaprofylaxe

Indien malariaprofylaxe noodzakelijk is, wordt aanbevolen om de vaccinatie met Vivotif vóór de malariaprofylaxe te voltooien. In dat geval moet er een interval van ten minste drie dagen worden toegepast tussen de laatste dosis Vivotif en het begin van de malariaprofylaxe.

Vivotif kan gelijktijdig worden toegediend met het gelekoortsvaccin, het choleravaccin CVD 103-HgR en het oraal poliovaccin. Er zijn geen gegevens beschikbaar over interacties tussen Vivotif en andere levende verzwakte vaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met Vivotif. Het is niet bekend of Vivotif bij toediening aan zwangere vrouwen schadelijk is voor de foetus of dat het geneesmiddel nadelige effecten heeft voor het voortplantingsvermogen. Vivotif mag niet tijdens de zwangerschap worden

gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met *S. Typhi* Ty21a noodzakelijk maakt, zoals in gevallen van een verhoogd risico op infectie.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de toediening van Vivotif aan moeders die borstvoeding geven. *S. Typhi* Ty21a wordt niet systemisch opgenomen en bijgevolg wordt niet verwacht dat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vivotif mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij dit dringend noodzakelijk is, zoals in gevallen van een verhoogd risico op infectie.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of Vivotif het voortplantingsvermogen kan beïnvloeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die in rubriek 4.8 vermeld staan, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinisch onderzoek zijn meer dan 1,4 miljoen Vivotif-capsules toegediend. Sinds de eerste goedkeuring van het product zijn er meer dan 100 miljoen doses gedistribueerd. De bijwerkingen die het vaakst voorkomen, zijn abdominale pijn, nausea, hoofdpijn, koorts, diarree, braken en huiduitslag. De meeste bijwerkingen zijn van lichte aard. Er is melding gemaakt van één geïsoleerde, niet-fatale anafylactische shock die als een allergische reactie op het vaccin werd beschouwd.

De volgende frequentieclassificatie van bijwerkingen wordt toegepast: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn in klinisch onderzoek waargenomen:

Bijwerkingen	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Hoofdpijn	Vaak
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Abdominale pijn, nausea, braken, diarree	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Rash	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Pyrexie	Vaak

De volgende bijwerkingen zijn tijdens postmarketing surveillance waargenomen:

Bijwerkingen*
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>
Overgevoeligheid, anafylactische reactie, waaronder shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>
Verminderde eetlust
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>
Paresthesie, duizeligheid

<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>
Flatulentie, abdominale distensie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>
Dermatitis, pruritus, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>
Artralgie, myalgie, rugpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>
Asthenie, malaise, vermoeidheid, koude rillingen, influenza-achtige ziekte

*Omdat deze bijwerkingen spontaan gemeld werden tijdens de postmarketingfase door een populatie waarvan de omvang niet bekend is, is het niet mogelijk om de frequentie ervan te bepalen. Bijgevolg is de frequentie van deze bijwerkingen niet bekend.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn occasionele meldingen van overdosering ontvangen, met name de inname van twee of meer capsules op hetzelfde tijdstip. De symptomen die gemeld werden, verschilden niet van deze bij de aanbevolen dosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bacteriële vaccins, ATC-code: J07AP01

Werkingsmechanisme

In tegenstelling tot virulente *S. Typhi*, die een systemische ziekte kan veroorzaken, is de vaccinstam Ty21a verzwakt als gevolg van de afwezigheid van de virulentiefactor capsulair polysacharide Vi en de *galE*-mutatie die onomkeerbare wijzigingen in de biosynthese van de celwand veroorzaakt. De *galE*-mutatie beperkt de replicatie *in vivo* door een accumulatie van toxische metabolieten, met lysis van de bacteriële cel als gevolg. De vaccinstam Ty21a blijft dus lokaal in de darm en kan na inname van de gebruikelijke dosis niet systemisch of in de stoelgang worden gedetecteerd. Ty21a triggert de humorale en cellulaire immuniteit zowel lokaal als systemisch. Ty21a induceert met name IgA tegen het O-antigeen van *Salmonella*, evenals antilichaam-afscheidende cellen (ASC's) en polyfunctionele CD4+- en CD8+-T-cellen met een 'gut-homing' fenotype. IgA- en CD8+-responsen kunnen tot 2 jaar na vaccinatie met Ty21a worden waargenomen in het maag-darmkanaal.

Er is een niet-placebogecontroleerd immuniteitsonderzoek bij proefpersonen in de VS uitgevoerd met een eerste formulering en doseringsschema van Ty21a waarin een bescherming van 87% tegen virulente *S. Typhi* werd aangetoond na vaccinatie.

Klinische bescherming tegen andere agentia die buiktyfus veroorzaken, waaronder *S. Paratyphi*, is niet aangetoond in gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek.

In een veldonderzoek werd aangetoond dat het doseringsschema van drie doses maagsapresistente capsules om de andere dag toegediend een beschermende werkzaamheid heeft van 71% (95%-

BI 35% - 87%) tijdens het eerste jaar na vaccinatie, 67% (95%-BI 47% - 79%) gedurende drie jaar en een bescherming van 62% (95%-BI 48% - 73%) gedurende zeven jaar follow-up.

De volledige vaccinatie bestaat uit de inname van drie capsules op dag 1, 3 en 5. De optimale immuunrespons wordt enkel met zekerheid bereikt wanneer het volledige vaccinatieschema is voltooid. Twee doses bleken een werkzaamheid van 59% (95%-BI 41% - 71%) te hebben en één dosis had een werkzaamheid van 29% (95%-BI 4% - 47%) gedurende twee jaar follow-up.

Hervaccinatieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers toonden aan dat de lokale humorale en celgemedieerde immuniteit geïnduceerd door de primaire vaccinatie gedurende ten minste drie jaar aanhoudt. De klinische relevantie van deze waarnemingen is onduidelijk, omdat er geen immunologisch correlaat van bescherming bestaat. Een veldonderzoek uitgevoerd in een tyfus-endemisch gebied toonde bescherming aan bij 62% (95%-BI 48%-73%) gedurende zeven jaar na vaccinatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek beschikbaar voor Vivotif.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Het preparaat bevat de volgende hulpstoffen:

Sucrose
Ascorbinezuur (E300)
Zuur-hydrolysaat van caseïne
Lactose, watervrij
Magnesiumstearaat (E470)

Omhulsel capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Erytrosine (E127)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Omhulling capsule:

Hydroxypropylmethylcelluloseftalaat
Ethyleenglycol
Di-ethylftalaat

Het vaccin bevat ook inactieve *Salmonella* Typhi Ty21a.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met één blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat drie capsules. Verpakkingsgrootte: 3 doses.

De blisterverpakking is vervaardigd uit een plastic laag (PVC/PE/PVDC) en aluminiumfolie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120941

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2018

Datum van verlenging van de vergunning: 25 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7:11 december 2023