

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TYPHIM Vi Soluzione iniettabile per uso intramuscolare
Vaccino antitifico da polisaccaride capsulare Vi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose da 0,5 ml contiene:

Principio attivo:

Polisaccaride capsulare purificato Vi di *Salmonella Typhi* (ceppo Ty2) 0,025 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

TYPHIM Vi si presenta come un liquido limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TYPHIM Vi è indicato per l'immunizzazione attiva contro la febbre tifoide causata da *Salmonella enterica* serovar *S.typhi*, in adulti o in bambini di età pari o superiore ai 2 anni.

TYPHIM Vi deve essere somministrato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 ml è raccomandata sia negli adulti che nei bambini.

Nel caso in cui il soggetto sia ancora esposto a rischio, la rivaccinazione deve essere effettuata entro un intervallo non superiore a 3 anni.

Modo di somministrazione

La via di somministrazione preferita per questo vaccino è quella intramuscolare, sebbene tale vaccino possa essere somministrato anche per via sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Poiché ciascuna dose può contenere tracce di formaldeide e caseina, utilizzate durante il processo di produzione, è necessario usare cautela quando il vaccino è somministrato a soggetti con ipersensibilità a queste sostanze.

Nota reazione di ipersensibilità sistemica ad uno qualsiasi dei componenti di TYPHIM Vi, o una reazione che ha determinato un rischio per la vita a seguito di una precedente somministrazione del vaccino o di un vaccino contenente gli stessi componenti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattie febbrili o di malattie in fase acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il vaccino genera protezione contro il rischio di infezione da *Salmonella typhi*, ma non genera protezione contro *Salmonella paratyphi A o B* o contro Salmonelle non tifoidee.

Come per altri vaccini, la vaccinazione con TYPHIM Vi può non proteggere completamente i soggetti vaccinati.

L'immunogenicità di TYPHIM Vi può essere ridotta con trattamento immunosoppressivo o immunodeficienza. In questi casi si raccomanda di rimandare la vaccinazione fino al termine della malattia o del trattamento. Ciononostante, la vaccinazione è raccomandata per i soggetti con immunodeficienza cronica come infezione da HIV, anche se la risposta anticorpale potrebbe essere ridotta.

La vaccinazione deve avvenire almeno 2 settimane prima della potenziale esposizione all'infezione con *Salmonella typhi*.

Come per tutti i vaccini polisaccaridici, la risposta anticorpale può risultare inadeguata in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non iniettare per via intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri un vaso sanguigno.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di, qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

Come per tutti i vaccini iniettabili, il vaccino deve essere somministrato con cautela a soggetti affetti da trombocitopenia o con disturbi della coagulazione, poiché potrebbe verificarsi sanguinamento a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Prima della somministrazione di una dose di TYPHIM Vi, i genitori o il tutore del soggetto o il soggetto stesso devono essere intervistati riguardo la storia personale e familiare, lo stato recente di salute, inclusa la storia di immunizzazione, lo stato attuale di salute e qualsiasi reazione avversa a seguito di precedenti immunizzazioni. In soggetti che hanno una storia di reazioni avverse gravi o severe, avvenute entro 48 ore da una precedente iniezione con un vaccino contenente componenti simili, la vaccinazione deve essere attentamente valutata.

Prima di iniettare qualsiasi medicinale biologico, la persona responsabile della somministrazione deve prendere tutte le precauzioni note per la prevenzione di reazioni allergiche o di altra natura.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere prontamente disponibili nel caso di un'eventuale reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Come misura precauzionale, deve essere prontamente disponibile un'iniezione di epinefrina (1:1.000) in caso di reazione anafilattica inaspettata o di reazione allergica grave.

TYPHIM Vi contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, vale a dire essenzialmente "senza sodio".

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di somministrazione concomitante, utilizzare siti di iniezione differenti.

TYPHIM Vi può essere somministrato insieme con i vaccini contro l'Epatite B, l'Epatite A, il Tetano, la Difterite, la Polio, la Rabbia, la Meningite Meningococcica (A+C) e la Febbre Gialla.

Il vaccino inoltre può essere somministrato contemporaneamente ad antibiotici e ad antimalarici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione negli animali con TYPHIM Vi.

I dati sull'utilizzo di questo vaccino in donne in stato di gravidanza sono limitati. Perciò, la somministrazione di questo vaccino durante la gravidanza non è raccomandata. TYPHIM Vi deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario, e a seguito di una valutazione dei rischi e dei benefici.

Allattamento

Non è noto se il vaccino sia escreto nel latte materno. Il vaccino deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti circa la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Durante lo sviluppo clinico del prodotto più di 15.000 soggetti hanno ricevuto TYPHIM Vi (in prima e seconda somministrazione).

La reazione avversa più comune, in tutti i gruppi di età, è stata il dolore al sito di iniezione. Negli adulti dai 18 anni di età mialgia e senso di fatica sono state le reazioni sistemiche più frequentemente riportate. Nei bambini e negli adolescenti (dai 2 ai 17 anni di età) mialgia e cefalea sono state le reazioni sistemiche più frequentemente riportate.

La maggior parte delle reazioni avverse compariva entro 3 giorni dopo la vaccinazione. La maggioranza delle reazioni si risolvevano spontaneamente entro 1 – 3 giorni dalla comparsa.

b. Elenco tabulare delle reazioni avverse

Studi clinici

L'elenco delle reazioni avverse deriva dagli studi clinici (analisi aggregata), e dall'esperienza post-marketing a livello mondiale. L'analisi aggregata deriva da 6 studi recentemente effettuati che condividono lo stesso standard di sicurezza e integra i dati di 1.532 soggetti (97 bambini e adolescenti dai 2 ai 17 anni, di cui 67 tra i 2 e gli 11 anni e 30 tra i 12 e 17 anni e 1.435 adulti).

In ogni Classe Organo Sistemica le reazioni avverse sono classificate in base alla loro frequenza, riportando prima le reazioni più comuni e impiegando la seguente convenzione

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ t $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ t $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\ 000$ t $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10\ 000$) incuse classi isolate

Non noto (che non può essere stimato dai dati disponibili).

La tabella seguente riassume le frequenze degli eventi avversi che sono stati riportati dopo la somministrazione di ogni dose di TYPHIM Vi in bambini e adolescenti dai 2 ai 17 anni di età e negli adulti.

	Bambini e adolescenti 2-17 anni	Adulti ≥ 18 anni
Reazioni avverse	Frequenza	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario		
Reazioni anafilattiche, anafilattoidi, che includono shock		Non nota*
Prurito rash		
Malattia da siero		Non nota *
Patologie del sistema nervoso		
Sincope vasovagale in risposta all'注射		Non nota *
Cefalea	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Asma		Non nota *
Patologie gastrointestinali		
Nausea		Non nota *
Vomito		Non nota *
Diarrea		Non nota *
Dolore addominale		Non nota *
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Reazioni allergiche come prurito, rash, orticaria		Non nota *
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Artralgia		Non nota *
Mialgia	Molto comune	Molto comune
Disturbi generali e condizioni relativa alla sede di somministrazione		
Dolore al sito di iniezione	Molto comune	Molto comune
Eritema al sito di iniezione	Molto comune	Comune
Prurito al sito di iniezione	-	Non comune
Gonfiore/edema/indurimento al sito di iniezione	Molto comune	Comune
Malessere	Comune	Molto comune
Febbre	Comune	-
Senso di fatica/astenia	Comune	Molto comune

* riportate durante la sorveglianza post-marketing

Le reazioni avverse più frequentemente riportate in bambini e adolescenti (dai 2 ai 17 anni di età) erano: dolore (52,6%), gonfiore/edema/indurimento (16,5%) e eritema (14,4%). Le reazioni sistemiche più frequentemente riportate erano mialgia (14,6%) e cefalea (13,5%).

Negli adulti dai 18 anni di età le reazioni avverse più frequentemente riportate erano: dolore al sito di iniezione (75,6%), mialgia (47,1%), senso di fatica/astenia (25,0%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Popolazione pediatrica

Dati derivanti dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing dimostrano che non esiste alcuna sostanziale differenza in termini di profilo di sicurezza tra adulti, adolescenti e bambini.

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino tifoideo polisaccaridico.
Codice ATC: J07AP03

TYPHIM Vi contiene il polisaccaride capsulare purificato Vi della *Salmonella Typhi* (ceppo Ty2). L'immunità compare entro 1- 3 settimane a seguito della somministrazione del vaccino e persiste per circa 3 anni.

Uno studio clinico di fase II in doppio-cieco, randomizzato, controllato, è stato condotto in una area altamente endemica del Nepal, sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. Una dose di TYPHIM Vi è stata somministrata ad un totale di 3.457 soggetti. Il livello di protezione conferito contro casi di febbre tifoide confermati con culture di sangue durante tutti i 20 mesi di sorveglianza attiva era del 74%, rispetto al gruppo di controllo.

Il tasso di sieroconversione (definito come livello di anticorpi anti-Vi 4 volte superiori) è stato raccolto dai dati ottenuti da 19 studi clinici. Tali studi clinici sono stati condotti in aree endemiche e non-endemiche, su un totale di 2.137 soggetti valutabili, appartenenti sia alla popolazione pediatrica che adulta. Nella popolazione adulta, è stato osservato un tasso di sieroconversione tra il 62,5% e il 100% quattro settimane dopo una singola somministrazione di vaccino, con una risposta immunitaria anti-Vi simile tra aree non-endemiche e aree endemiche.

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico a doppio-cieco, randomizzato, ad efficacia controllata, è stato condotto in una area altamente endemica del Sud Africa e TYPHIM Vi è stato somministrato ad un totale di 5.692 soggetti, dai 5 ai 15 anni di età. Il livello di sieroprotezione conferito da una singola dose di vaccino contro casi di febbre tifoide confermati da culture di sangue durante il periodo di follow up di 3 anni era del 55%, quando comparato con il gruppo di controllo.

L'immunogenicità nella popolazione pediatrica, composta da soggetti dai 2 ai 17 anni di età è stata determinata sia in aree endemiche che non-endemiche. In 9 studi clinici che hanno coinvolto un totale di 733 bambini valutabili il tasso di sieroconversione variò da 67% a 100% quattro settimane dopo una singola somministrazione, dimostrando una magnitudine di risposta immunitaria anti-Vi simile a quella documentata nei soggetti adulti coinvolti.

Persistenza anticorpale

E' stata osservata una maggiore persistenza anticorpale nelle aree endemiche: in uno studio clinico condotto in Sud Africa, il 58% di 40 bambini vaccinati con 1 dose di TYPHIM Vi manteneva livelli anticorpali protettivi 10 anni dopo la vaccinazione (media geometrica del titolo anticorpale $\geq 1 \mu\text{g/mL}$). In aree non-endemiche è stata osservata una persistenza degli anticorpi anti-Vi per 2-3 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati disponibili da studi condotti su animali non hanno evidenziato risultati inattesi e tossicità a carico di organi bersaglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fenolo (preservante)	$\leq 1,250 \text{ mg}$
Soluzione tamponata isotonica a base di:	
Cloruro di Sodio	4,150 mg
Fosfato disodico diidrato	0,065 mg
Sodio diidrogeno fosfato diidrato	0,023 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b. a 0,5 ml

6.2 Incompatibilità

Questo vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

TYPHIM Vi deve essere conservato ad una temperatura compresa tra +2°C - +8°C (in frigorifero). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutilico o clorobutilico), ago presaldato e cappuccio copriago (elastomero poliisopropenico).

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutilico o clorobutilico), cappuccio (elastomero isoprene-bromobutilico sintetico), con 2 aghi separati.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutilico o clorobutilico), cappuccio (elastomero isoprene-bromobutilico sintetico), con 1 ago separato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nel caso si disponga della presentazione siringa preriempita senza ago con 2 aghi separati nel blister, da usarsi indifferentemente, l'ago dovrà essere inserito saldamente all'estremità della siringa ruotandolo di 90°.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029153018 - 1 siringa preriempita con ago presaldato da 0,5 ml (cappuccio copriago privo di lattice)
AIC n. 029153020 - 1 siringa preriempita senza ago da 0,5 ml con 2 aghi separati nel blister
AIC n. 029153032 - 1 siringa preriempita senza ago da 0,5 ml con 1 ago separato nel blister

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di ultimo rinnovo: 21/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO