

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIVOTIF cápsulas duras gastroresistentes
(Vacuna antitifoidea oral de microorganismos vivos)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene como mínimo, de 2×10^9
Microorganismos vivos liofilizados de la cepa atenuada *Salmonella Typhi*(abreviado, S. Typhi), Ty21a, de
forma liofilizada.

Excipiente(s) con efecto conocido

Una cápsula contiene: c.s.p. 180 - 200 mg de lactosa anhidra y 8.8-43 mg de sacarosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura gastroresistente bicolor blanco/salmón

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inmunización o preinmunización activa por vía oral contra la fiebre tifoidea.
(patógeno: *Salmonella entérica serotipo Typhi*).
Vivotif está recomendado en adultos y niños mayores de 5 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Vacunación

Adultos y niños mayores de 5 años: una dosis inmunizante es una cápsula. La vacunación completa consiste en tres cápsulas administradas a lo largo de cinco días (los días 1, 3 y 5). Si no se completa el calendario de vacunación en su totalidad, no está garantizada la respuesta inmunitaria óptima y, en ese caso, se debe administrar una nueva vacunación completa (tres cápsulas).

El efecto protector comienza 10 días después de la última dosis de la vacuna y tiene una duración mínima de un año entero; en personas expuestas continua o repetidamente a *Salmonella* (es decir, en zonas endémicas), el efecto protector dura un mínimo de tres años.

Revacunación

No se ha estudiado el calendario óptimo de revacunación con Vivotif. Se aconseja a las personas que viven en zonas endémicas repetir la vacunación cada tres años. En caso de desplazamiento de una zona no endémica a una endémica, se recomienda repetir la vacunación anualmente. Al igual que la primera vacunación, la revacunación consiste en la toma de tres cápsulas los días 1, 3 y 5.

Forma de administración

Se debe tomar una cápsula junto con agua fría o tibia (la temperatura no debe exceder la temperatura corporal, es decir, 37 °C) con el estómago vacío o al menos una hora antes de una comida, los días 1, 3 y 5. Las cápsulas se deben tragar intactas.

4.3. Contraindicaciones

Al igual que con cualquier vacuna, la administración de Vivotif no está indicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas a dosis previas de Vivotif,
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluyendo el tratamientos concomitante con fármacos inmunosupresores o quimioterapia (p.ej. inhibidores de la mitosis).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las personas que viajen deben tomar todas las medidas necesarias para evitar el contacto con o el consumo de alimentos o agua que pudieran estar contaminados con *S. Typhi*.

En caso de enfermedad febril aguda y de infección gastrointestinal aguda, se debe posponer la vacunación.

Los microorganismos vivos de Vivotif han resultado ser sensibles a los antibióticos y antipalúdicos. Para más información sobre interacciones con estos productos, ver sección 4.5.

El recubrimiento de la cápsula de Vivotif contiene ftalatos que, a dosis altas, han presentado toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales (ver sección 5.3). Por tanto, Vivotif se debe administrar a niños y personas de poco peso solo tras una minuciosa evaluación de la relación riesgo-beneficio.

Vivotif contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con alguno de los siguientes problemas hereditarios raros no deben tomar este medicamento: intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa, intolerancia a la fructosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La vacunación con Vivotif se debe posponer durante el tratamiento con antibióticos o sulfonamidas y, como mínimo, tres días antes y después de este, debido a la posible inhibición del crecimiento de los microorganismos de la vacuna y la posible atenuación de la respuesta inmunitaria. Dado que los inóculos bacterianos dejan de multiplicarse después de tres días, no es necesario que el intervalo sea mayor.

Combinación con profilaxis antipalúdica

Los datos de los ensayos clínicos han mostrado que la respuesta inmunitaria a la vacunación con Ty21a no se ve afectada por la administración de cloroquina ni de las combinaciones de pirimetamina/sulfadoxina o atovuona/proguanil, a las dosis profilácticas. Se pueden administrar junto con Vivotif.

En caso de profilaxis con antipalúdicos distintos de cloroquina, si está prevista la administración de las combinaciones de pirimetamina/sulfadoxina o atovuona/proguanil, se recomienda completar primero la vacunación con Vivotif y, a continuación, iniciar la profilaxis del paludismo. En tal caso, se debe respetar un intervalo mínimo de tres días entre la última dosis de Vivotif y el inicio de la profilaxis del paludismo.

Se pueden administrar de forma concomitante vacunas de microorganismos vivos por vía parenteral (p. ej., contra la fiebre amarilla, el sarampión, las paperas o la rubéola) y la vacuna antipoliomielítica de microorganismos vivos por vía oral.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con Vivotif. La administración de Vivotif durante el embarazo no se ha evaluado en estudios clínicos. Se desconoce si Vivotif puede causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Sin embargo, el recubrimiento de las cápsulas de Vivotif contiene dibutilftalato (DBF) que, a dosis altas, ha presentado toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales (ver sección 5.3). Vivotif se debe administrar a mujeres embarazadas solo si es claramente necesario, en casos de un aumento del riesgo de infección.

Lactancia

Se desconoce si Vivotif se excreta en la leche materna. Tampoco se dispone de información suficiente relativa a la excreción del excipiente DBF en la leche materna. Vivotif se debe administrar durante la lactancia solo si es claramente necesario.

Fertilidad

No hay estudios clínicos de Vivotif sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo, ver también las secciones 4.4 y 5.3.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sin efectos sobre la capacidad para conducir un vehículo y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Más de 1,4 millones de cápsulas de Vivotif se han administrado en ensayos clínicos controlados. Durante estos, se registraron las siguientes reacciones adversas: *Trastornos del sistema nervioso*
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Exantema

Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Fiebre

Estos síntomas notificados remitieron a los pocos días. No se notificaron reacciones adversas graves de carácter sistémico. La farmacovigilancia poscomercialización confirma que las reacciones adversas son raras. Más de 108 millones de cápsulas de Vivotif se vendieron entre enero de 1995 y junio de 2014, lo cual corresponde a unos 34 millones de vacunas. Durante este período se notificaron 18.4 reacciones adversas por cada 100.000 vacunas. Sobre la base de las notificaciones espontáneas, se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales tras la comercialización. No se pueden calcular las tasas de incidencia.:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas y anafilácticas, así como los síntomas relacionados, por ejemplo angioedema y disnea

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso

Parestesia, mareos

Trastornos gastrointestinales

Flatulencia, distensión abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas como dermatitis, exantema, prurito y urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia, mialgia y dorsalgia

Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración

Astenia, malestar general, fatiga, escalofríos, enfermedad pseudogripal

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En los ensayos clínicos, 155 voluntarios sanos adultos recibieron de cinco a ocho dosis de Vivotif que contenían entre 3 y 10×10^{10} microorganismos vivos, lo cual constituye una dosis al menos cinco veces superior a la dosis recomendada actualmente. No se observaron reacciones relevantes (como vómitos, dolor abdominal agudo o fiebre), pero sí que la sobredosificación puede incrementar el riesgo de excreción fecal de la cepa Ty21a de *S. Typhi*.

Se han recibido algunas notificaciones esporádicas de sobredosis. Los síntomas descritos no fueron distintos a los observados con la dosis indicada.

Si por error se toman las tres cápsulas a la vez, no se esperan consecuencias graves y no es necesario tomar precauciones especiales, aunque no se puede garantizar una respuesta inmunitaria óptima.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna antitifoidea

Código ATC: J07AP01

Las cepas virulentas de *S. typhi* atraviesan la barrera ácida del estómago tras la ingestión, colonizar el intestino, penetran la pared intestinal y alcanzan la circulación sanguínea y linfática. Esto provoca síntomas patológicos.

Un posible mecanismo para prevenir la enfermedad es estimular la respuesta inmunitaria local en el intestino. Una respuesta inmunitaria de este tipo se puede inducir mediante la ingestión de la cepa viva atenuada de *S. typhi*.

Ty21a, que provoca una infección improductiva. Vivotif contiene *Salmonella Typhi Ty21a* viva atenuada, que tiene capacidad inmunogénica completa pero ninguna propiedad patógena. *S. Typhi* puede provocar síntomas patológicos y desencadenar una respuesta inmunitaria protectora solo si las bacterias poseen un lipopolisacárido completo. *S. Typhi* expresa los polisacáridos O9 y O12. El lipopolisacárido O12 también está presente en la superficie de *S. entérica* serotipos paratyphi A y B relacionados. Además, *S. Paratyphi C* no posee ningún lipopolisacárido en común con *S. Typhi*. Debido a la total falta de actividad del gen *galE*, la cepa de *S. Typhi Ty21a* de la vacuna puede sintetizar lipopolisacáridos completos solo de manera

limitada. Sin embargo, en presencia de bajas concentraciones de galactosa, sintetiza lipopolisacáridos en cantidad suficiente para inducir una respuesta inmunitaria protectora. Estudios inmunológicos han mostrado que la cepa Ty21a de la vacuna desencadena la inmunidad humoral y celular tanto a nivel local como sistémico. Un suministro excesivo de galactosa probablemente provoque una acumulación de metabolitos tóxicos en la célula bacteriana, con la consecuente lisis de esta. La atenuación y seguridad de Ty21a vienen explicadas por la combinación de la mutación en galE y la ausencia del antígeno Vi; por tanto, la cepa de la vacuna permanece localmente en el intestino y no puede detectarse en las heces tras la multiplicación improductiva, una vez ingerida la dosis habitual. Sin embargo, el mecanismo de atenuación de Ty21a no se conoce en su totalidad.

Una vacunación con Vivotif está constituida por tres cápsulas. En ensayos clínicos controlados en la práctica clínica general, tres cápsulas gastroresistentes de Vivotif confirieron una eficacia protectora del 71 % contra la fiebre tifoidea durante un año, y de un 67 % durante tres años de seguimiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No puede presentarse información farmacocinética de vacunas elaboradas con bacterias como Vivotif. En presencia de bajas concentraciones de galactosa, Ty21a apenas puede multiplicarse e inducir inmunidad protectora. Sin embargo, la cepa vacunal permanece localmente en el intestino y nunca se ha detectado a nivel sistémico. Ello probablemente se deba a la lisis celular inducida por galactosa. La cepa vacunal tampoco se puede detectar en las heces tras la dosis habitual.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo de Vivotif en animales para investigar la posible capacidad carcinogénica o mutagénica ni la capacidad de reducir la fertilidad.

En estudios experimentales en animales, el excipiente dibutilftalato (DBF) a dosis elevadas afecta al sistema reproductor y el desarrollo, por ejemplo, al desarrollo testicular y el peso de la descendencia, y provoca un descenso de la distancia anogenital, signo de feminización de las crías macho. En el caso del excipiente dietilftalato (DEF), en estudios experimentales en animales se han observado efectos hepáticos (aumento del peso), una reducción de la ganancia de peso corporal y efectos sobre el sistema reproductor y el desarrollo (testículos, reducción de la ganancia de peso corporal en las crías).

El recubrimiento de la cápsula de Vivotif contiene un máximo de 8 mg de DBF y de DEF. Para un niño de 20 kg de peso, este nivel es 3 y 1.310 veces inferior a la exposición diaria permitida (EDP) para DBF y DEF, respectivamente, cuando se ajusta al calendario de administración intermitente de Vivotif (a lo sumo, 3 cápsulas al año).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Una cápsula contiene;

- Lactosa anhidra
- Sacarosa,
- S. Typhi Ty21a inactivada
- Hy-Case-Sin sal
- Estearato de magnesio
- Ácido ascórbico

Cápsula:

- Gelatina,
- Dióxido de titanio (E 171),
- Óxido de hierro amarillo (E172)

- Óxido de hierro rojo (E172)
- Eritrosina (E127)

Recubrimiento de la cápsula:

- Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,
- Dietilftalato
- Etilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

Su plazo de validez es de 18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2º y 8ºC). Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El blíster está constituido de plástico (PVC/PE/PVDC) y lámina de aluminio y contiene tres cápsulas duras gastrorresistentes. Envase de 3 cápsulas (equivalente a 1 vacunación).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Emergent Netherlands B.V.,
Strawinskylaan 411,
1077XX Amsterdam,
Países Bajos.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vivotif, n.º. de registro : 56.563

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017