

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vivotif cápsulas duras gastrorresistentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene como mínimo 2 x 10⁹ células viables de *Salmonella enterica* serotipo Typhi (abreviado S. Typhi) Ty21a.

Excipientes con efecto conocido: lactosa, sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras gastrorresistentes.
Las cápsulas son bicolors: blanco y salmón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Vivotif está indicado para la inmunización oral activa contra la fiebre tifoidea, provocada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi (S. Typhi), en adultos y niños a partir de los cinco años de edad.

Esta vacuna debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se toma una cápsula de Vivotif los días 1, 3 y 5.

La vacunación completa consiste en la ingestión de tres cápsulas como se describe anteriormente. Puede que no se alcance la respuesta inmunológica óptima si no se completa el calendario de vacunación en su totalidad.

La protección contra la fiebre tifoidea comienza aproximadamente entre siete y diez días después de tomar la tercera dosis de la vacuna. Se debe completar el calendario completo de vacunación como mínimo una semana antes del viaje al área endémica.

Revacunación

Se recomienda la revacunación a los tres años de la vacunación más reciente para todos los individuos. La revacunación consiste en la ingesta de tres cápsulas en los días 1, 3 y 5, igual que para el calendario de vacunación original.

Población pediátrica

La posología en niños es la misma que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de cinco años de edad.

Forma de administración

Se toma una cápsula de Vivotif con agua fría o tibia (la temperatura no debe exceder los 37°C), con el estómago vacío y como mínimo una hora antes de la próxima comida. La cápsula de la vacuna no

debe masticarse, y se la debe tragar inmediatamente después de colocarla en la boca.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica a una ingesta anterior del medicamento.

Deficiencia inmune congénita o adquirida (incluidos los pacientes en tratamiento con fármacos antimetabólicos o inmunosupresores).

Patología febril aguda o gastrointestinal aguda. La vacunación deberá posponerse hasta después de la recuperación.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vivotif no proporciona una protección 100% contra la fiebre tifoidea. Los vacunados deberán seguir los consejos sobre higiene y tener cuidado con los alimentos y el agua que se consumen en áreas afectadas por la fiebre tifoidea.

Las cápsulas contienen lactosa y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia congénita de lactasa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, intolerancia a la fructosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La vacunación con Vivotif debe posponerse durante un tratamiento antibiótico o antibacteriano con sulfonamidas y como mínimo los tres días previos y posteriores a éste, debido a la posible inhibición del crecimiento de los organismos de la vacuna y la potencial atenuación de la respuesta inmunológica. Para antibióticos de larga acción (por ejemplo azitromicina) se debe considerar un intervalo más prolongado.

Combinación con profilaxis contra la malaria

Si se necesita profilaxis contra la malaria, se recomienda completar la vacunación con Vivotif antes de dicha profilaxis. En este caso, se debe guardar un intervalo de tres días como mínimo entre la última dosis de Vivotif y el inicio de la profilaxis contra la malaria.

Vivotif se puede administrar concomitantemente con la vacuna contra la fiebre amarilla, la vacuna CVD 103-HgR contra el cólera y la vacuna antipoliomiélfica oral. No se dispone de datos sobre interacción entre Vivotif y otras vacunas vivas atenuadas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Vivotif. Se desconoce si Vivotif puede provocar daño fetal en caso de administrarse a mujeres embarazadas, o si puede afectar la capacidad reproductiva. No se debe administrar Vivotif durante el embarazo excepto cuando sea absolutamente necesario, como en aquellos casos en los que exista un gran riesgo de infección.

Lactancia

No hay datos relativos a la administración de Vivotif a madres en periodo de lactancia. La S. TyphiTy21a no se absorbe a nivel sistémico; en consecuencia, no se espera que sea excretada en la leche materna. No se debe administrar Vivotif durante la lactancia excepto cuando sea absolutamente

necesario, como en aquellos casos en los que exista un gran riesgo de infección.

Fertilidad

Se desconoce si Vivotif puede afectar la capacidad reproductiva.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos adversos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Durante los estudios clínicos se administraron más de 1,4 millón de cápsulas de Vivotif. Desde el registro inicial, la cantidad de dosis distribuidas excede los 100 millones. Las reacciones adversas más frecuentes han sido dolor abdominal, náuseas, cefalea, fiebre, diarrea, vómitos y erupción cutánea. La mayoría de las reacciones adversas han sido de carácter leve. Se comunicó un shock anafiláctico, aislado y no mortal, que fue considerado una reacción alérgica a la vacuna.

La clasificación utilizada para la frecuencia de reacciones adversas es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas sucedidas en los estudios clínicos fueron las siguientes:

Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Pirexia	Frecuente

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia postcomercialización son las siguientes:

Reacciones adversas*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>
Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, incluido el choque anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>
Apetito disminuido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>
Parestesia, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>
Flatulencia, distensión abdominal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>
Dermatitis, prurito, urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>

Artralgia, mialgia, dolor de espalda
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>
Astenia, malestar, fatiga, escalofríos, enfermedad de tipo gripal

*Dado que estas reacciones son comunicadas espontáneamente durante la etapa post comercialización en una población de tamaño desconocido, no es posible establecer su frecuencia. En consecuencia, se desconoce la frecuencia de estas reacciones.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean los mismos que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

Se han recibido informes ocasionales de sobredosis, es decir, el consumo de dos o más cápsulas al mismo tiempo. Los síntomas notificados no difirieron de los observados a la dosis recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas, código ATC: J07AP01

Mecanismo de acción

En contraste con la *S. Typhi* virulenta, que puede provocar enfermedad sistémica, la cepa Ty21a de la vacuna está atenuada como resultado de la ausencia del factor de virulencia polisacárido capsular Vi y la mutación de *galE* que provoca cambios irreversibles en la biosíntesis de la pared celular. La mutación de *galE* limita la replicación *in vivo* a raíz de una acumulación de metabolitos tóxicos, que provocan lisis de la célula bacteriana. La cepa Ty21a de la vacuna permanece así localmente en el intestino, y no se la puede detectar a nivel sistémico ni en las heces tras la ingestión de la dosis habitual. Ty21a desencadena inmunidad humoral y celular tanto a nivel local como sistémico.

Específicamente, Ty21a induce IgA al antígeno de *Salmonella* O, además de células secretoras de anticuerpos (CSA) y linfocitos T CD4+ y CD8+ polifuncionales con un fenotipo de migración intestinal. Se pueden detectar respuestas de IgA y CD8+ en el tracto gastrointestinal hasta 2 años después de la vacunación con Ty21a.

Se llevó a cabo un estudio de provocación no controlado con placebo en sujetos de EE. UU. con una primera formulación y pauta posológica de Ty21a, que demostró protección del 87% contra la *S. Typhi* virulenta tras la vacunación.

La protección clínica contra otros agentes entéricos pirógenos, incluyendo *S. Paratyphi*, no ha sido demostrada en estudios clínicos aleatorizados y controlados.

El régimen de tres dosis de cápsulas con recubrimiento entérico en un calendario de días alternos en un estudio de campo demostró tener una eficacia protectora del 71% (CI 95%, 35%-87%) durante el primer año tras la vacunación, 67% (IC 95%, 47%-79%) a lo largo de tres años, y 62% (IC 95%, 48%-73%) de protección a lo largo de siete años de seguimiento.

La vacunación completa consiste en la ingesta de tres cápsulas, los días 1, 3 y 5. Puede que no se alcance la respuesta inmunológica óptima si no se completa el calendario de vacunación en su totalidad. Dos

dosis demostraron una eficacia del 59% (IC 95%, 41%-71%) y una dosis tuvo una eficacia del 29% (IC 95%, 4%-47%) a lo largo de dos años de seguimiento.

Los estudios de revacunación en voluntarios sanos demostraron que la inmunidad local humoral y celular inducida por la vacunación primaria persiste durante al menos tres años. No se conoce con exactitud la relevancia clínica de estas observaciones ya que no existe ninguna protección inmunológica con la que se pueda establecer una relación. Un estudio de campo realizado en una región endémica de fiebre tifoidea demostró una protección del 62% (IC 95%, 48%-73%) más de siete años después de la vacunación..

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos preclínicos sobre seguridad para Vivotif .

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Los excipientes que contiene la preparación son los siguientes:

Sacarosa
Ácido ascórbico (E300)
Hidrolisato ácido de caseína
Lactosa anhidra
Estearato de magnesio (E470)

Exterior de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Eritrosina (E127)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Recubrimiento de la cápsula:

Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
Etilenglicol
Ftalato de dietilo
La vacuna contiene también *Salmonella* Typhi Ty21a inactiva.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con un blíster. Cada blíster contiene tres cápsulas. Tamaño del envase: 3 dosis. El blíster está compuesto por película plástica (PVC/PE/PVDC) y lámina de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83589

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

Noviembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018