

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vivotif

Capsule rigide gastroresistenti

Vaccino vivo tifoideo per uso orale (ceppo Ty21a)

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una capsula ( corrispondente ad 1 dose) contiene:

Principio attivo:

Salmonella typhi viva, attenuata del ceppo Ty 21a

non meno di 2.000 milioni di batteri vivi attenuati in forma liofilizzata

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide gastroresistenti

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Immunizzazione attiva , per via orale, contro la febbre tifoide.

Vivotif è raccomandato per gli adulti ed i bambini dai 5 anni di età.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Una capsula al dì, a giorni alterni (giorni 1-3-5), sia nel bambino che nell'adulto, da deglutire con un po' d'acqua non calda (la temperatura non deve eccedere la temperatura corporea, 37°C), almeno un'ora prima dei pasti.

Le persone che presentano difficoltà di deglutizione possono versare il contenuto delle capsule in un po' d'acqua o liquido non caldi. In questo caso il vaccino ricostituito deve essere somministrato 2-3 minuti dopo aver neutralizzato l'acidità gastrica con preparati antiacidi (bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, idrossido di alluminio, ecc.).

Non masticare le capsule.

Se il programma di vaccinazione, costituito da tre capsule, non viene completato non è garantita la risposta immune ottimale

#### Rivaccinazione

La rivaccinazione si effettua con tre dosi come per la vaccinazione primaria.

Nelle regioni a rischio si raccomanda la rivaccinazione ogni 3 anni .

In occasione di viaggi da aree non endemiche ad aree endemiche è consigliabile la rivaccinazione ogni anno.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Reazione allergica ad una precedente dose di Vivotif.

Deficit immunitario congenito o acquisito.

Trattamento concomitante con immunosoppressori o antimitotici.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In occasione di viaggi in zone a rischio è consigliabile iniziare la vaccinazione due settimane prima di partire: la protezione inizia circa 10 giorni dopo l'assunzione della terza dose di Vivotif e persiste per almeno 3 anni.

La vaccinazione deve essere differita durante le malattie febbrili acute e le infezioni intestinali acute, come pure durante e fino a tre giorni dopo trattamento antibiotico e sulfamidico.

La chemioprolifassi antimalarica può essere iniziata, se necessario, 3 giorni dopo l'ultima dose di Vivotif. Qualora la profilassi antimalarica fosse già iniziata con cloroquina, meflochina, con la combinazione pirimetamina /sulfadoxina o atovaquone/proguanil, è possibile somministrare Vivotif senza sospendere il trattamento antimalarico. Se la profilassi antimalarica è già iniziata con farmaci diversi da quelli sopra riportati, allora il medicinale antimalarico deve essere interrotto 3 giorni prima di somministrare Vivotif.

Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

E' possibile somministrare contemporaneamente altre vaccinazioni con vaccini sia vivi che inattivati.

La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficit congenito o acquisito, in terapia immunosoppressiva o con corticosteroidi; può essere soppressa se si usano simultaneamente antibiotici o sulfamidici attivi sulla *S.typhi*.

Per la profilassi antimalarica vedere paragrafo 4.4.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non sono stati condotti studi con Vivotif sulla riproduzione negli animali. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Vivotif non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e sotto stretto controllo medico.

Non sono disponibili dati sull'impiego di Vivotif in corso di allattamento. Non è noto se Vivotif venga escreto nel latte materno. Le altre specie di *Salmonella* non passano nel latte umano, è possibile quindi prevedere che in caso di allattamento non si verifichino effetti negativi sul bambino dopo vaccinazione con *Salmonella typhi* Ty21a.

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

Vivotif non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nel corso di studi clinici controllati sono state somministrate oltre 1,4 milioni di capsule di Vivotif.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate nel corso di studi clinici:

##### **Patologie gastrointestinali**

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): dolore addominale, nausea, diarrea, vomito

##### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): febbre

##### **Patologie del sistema nervoso:**

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): cefalea

##### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): eruzione cutanea

Questi sintomi sono regrediti spontaneamente entro pochi giorni. Non sono state riportate reazioni avverse sistemiche serie.

L'esperienza della sorveglianza postmarketing ha confermato che le reazioni avverse sono rare. Tra il 1991 e il 2004 sono state vendute oltre 122 milioni di capsule di Vivotif, che corrispondono a circa 40 milioni di vaccinazioni. Durante questo periodo sono stati riportati 3,6 casi di reazioni avverse ogni 100'000 immunizzazioni. Sono state riportate spontaneamente le seguenti reazioni avverse:

**Patologie gastrointestinali:** dolore addominale, diarrea, nausea, vomito

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** febbre

**Patologie del sistema nervoso:** cefalea

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** reazioni cutanee quali dermatite, esantema, prurito e orticaria.

In casi isolati sono stati riportati i seguenti sintomi:

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** astenia, malessere, stanchezza, brividi di freddo

**Patologie del sistema nervoso:** parestesia, vertigini

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** artralgia, mialgia

Reazioni allergiche e anafilattiche sono state riportate in casi estremamente rari.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non segnalate reazioni da sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino batterico

Codice ATC: J07AP01

Vivotif è costituito da *S. typhi* Ty 21a viva, attenuata, liofilizzata, altamente immunogena e priva di potere patogeno per modificazione irreversibile della biosintesi LPS della parete cellulare.

La caratteristica fondamentale del ceppo Ty21a è la mancanza dell'UDP-galattosio-4-epimerasi e la ridotta attività di altri enzimi responsabili del metabolismo del galattosio (galattosio-permeasi, galattosio-chinasi, galattosio-1-fosfato-uridil-transferasi). La *Salmonella typhi* Ty21a è un doppio mutante stabile senza possibilità di reversione sia in vitro che in vivo.

Prove challenge su volontari, ricerche sul campo controllate dall'OMS e sperimentazioni immunoprofilattiche evidenziano l'immunogenicità di Vivotif e dimostrano che è un vaccino geneticamente stabile ed efficace contro la febbre tifoide.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il Vivotif conferisce una protezione antitifoidea elevata, perchè attiva l'immunità sistemica, cellulo-mediata ed umorale contro la *S.typhi*, la *S.paratyphi A* e la *Salmonella paratyphi B* e migliora l'immuno-resistenza specifica della mucosa intestinale.

La DL50 per via i.p. nel topo è  $>10^8$  batteri somministrati in soluzione salina o in mucina gastrica. La mancanza dell'attività UDP-galattosio-4-epimerasi è causa dell'eliminazione del ceppo vaccinale Ty21a tramite inattivazione e batteriolisi da accumulo di galattosio-1-fosfato e UDP-galattosio nella parete cellulare e nel citoplasma.

Studi epidemiologici e di laboratorio hanno messo in evidenza in soggetti immunizzati una immunità crociata verso le *S. paratyphi* A e B antigenicamente correlate a *S. typhi*.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati con Vivotif studi a lungo termine negli animali per evidenziare la potenziale cancerogenicità, mutagenicità o diminuzione della fertilità.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula:

*Salmonella typhi* Ty 21a inattivata,  
saccarosio,  
lattosio,  
acido ascorbico,  
idrolisato di caseina,  
magnesio stearato.

Composizione capsula:

Gelatina  
E171 (titanio biossido),  
E172 (ossido di ferro giallo e ossido di ferro rosso),  
E127 (eritrosina).

Rivestimento capsula:

idrossipropilmetilcellulosaftalato (HP-MCP)-50,  
etilenglicole,  
dibutile ftalato,  
dietile ftalato.

### **6.2 Incompatibilità**

Antibiotici o sulfamidici attivi contro la *S. typhi*. Terapia con immunosoppressori o corticosteroidi.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da 1 blister in PVC/PE/PVDC e foglio di alluminio con tre capsule gastroresistenti.  
Confezione da 50 blister in PVC/PE/PVDC e foglio di alluminio con tre capsule gastroresistenti.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CRUCELL ITALY S.R.L. - Via Zambeletti, 25 – 20021 Baranzate (MI) - Italia

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

025219041

025219054

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Marzo 1984 / Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2011