

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vivotif
Capsule rigide gastroresistenti
Vaccino tifoideo vivo attenuato per uso orale (ceppo Ty21a)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula (corrispondente ad 1 dose) contiene:
Principio attivo:
Salmonella typhi vitale (S. typhi), ceppo Ty21a attenuato, non meno di 2.000 milioni di organismi vitali 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 a partire dai 5 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una capsula al giorno, a giorni alterni (cioè una capsula il giorno 1, il giorno 3 ed il giorno 5), sia nel bambino che nell'adulto. La capsula deve essere deglutita con acqua fredda o tiepida (la temperatura non deve eccedere la temperatura corporea, 37°C), almeno un'ora prima dei pasti.
Le persone, che non sono in grado di deglutire possono versare il contenuto delle capsule in acqua fredda o tiepida. In questo caso l'acidità gastrica deve essere neutralizzata assumendo antiacidi (bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, idrossido di alluminio, ecc.) 2-3 minuti prima di prendere il vaccino.

Non masticare le capsule.

Se il ciclo di vaccinazione, costituito da 1 capsula x 3 volte, non viene completato non è garantita la risposta immunitaria ottimale.

In occasione di viaggi verso aree a rischio, è consigliabile iniziare la vaccinazione 2 settimane prima di partire: l'azione protettiva inizia circa 10 giorni dopo l'assunzione della terza dose di Vivotif.

Rivaccinazione

La rivaccinazione consiste in 1 capsula x 3 volte, usando la stessa schedula della vaccinazione primaria.

In aree a rischio la rivaccinazione è raccomandata ogni tre anni.

In occasione di viaggi da aree non endemiche ad aree endemiche, si raccomanda la rivaccinazione annuale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vivotif nei bambini di età inferiore a 5 anni non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

- Reazione allergica ad una precedente dose di Vivotif.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Immunodeficienza congenita o acquisita.

- Trattamento concomitante con farmaci immunosoppressori (inclusa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte-dose per via sistemica) o farmaci antimitotici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattie febbrili acute ed infezioni gastrointestinali acute, come pure durante e fino a tre giorni dopo il trattamento con antibiotici o sulfonamidi.

Se è prevista la profilassi antimalarica, deve essere mantenuto generalmente un intervallo di almeno 3 giorni tra l'ultima dose di Vivotif e l'inizio della profilassi antimalarica (per informazioni dettagliate, vedere paragrafo 4.5).

La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, che include i trattamenti con medicinali immunosoppressori, compresa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte dosi per via sistemica.

Non tutti i soggetti che hanno assunto Vivotif saranno completamente protetti contro la febbre tifoide. Gli individui vaccinati devono continuare a prendere precauzioni personali per evitare l'esposizione agli organismi tifoidei, cioè i viaggiatori devono prendere tutte le precauzioni necessarie per evitare il contatto o l'ingestione di cibo o acqua potenzialmente contaminati. Inoltre la protezione dura un anno, per i viaggiatori da aree non endemiche ad aree endemiche, e almeno 3 anni per le persone che vivono in aree a rischio. Vedere paragrafo 4.2 (Rivaccinazione).

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene ftalati, inclusi Dibutilftalato (DBP) e Dietilftalato (DEP), che hanno mostrato tossicità riproduttiva e sullo sviluppo in diverse specie animali e sospetta alterazione del sistema endocrino nell'uomo (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Quindi Vivotif deve essere somministrato a bambini ed individui con basso peso corporeo solo dopo aver attentamente valutato il rapporto beneficio-rischio.

La rivaccinazione costituisce una fonte aggiuntiva di esposizione agli ftalati.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per bambini di età inferiore ai 5 anni.

Vivotif non è raccomandato in questi soggetti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, che include i trattamenti con medicinali immunosoppressori, compresa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte dosi per via sistemica.

La vaccinazione con Vivotif deve essere rimandata durante e per almeno 3 giorni prima e dopo il trattamento con antibiotici o sulfonamidi, a causa della possibile inibizione della crescita dei microrganismi del vaccino e della potenziale attenuazione della risposta immunitaria.

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. L'assunzione delle dosi di meflochina e Vivotif deve essere distanziata di almeno 12 ore. Se la profilassi antimalarica è stata già iniziata con farmaci diversi da quelli sopra riportati, allora il medicinale antimalarico deve essere interrotto 3 giorni prima di assumere Vivotif.

Il vaccino Ty21a può essere somministrato contemporaneamente con altri vaccini, inclusi i vaccini vivi contro polio, colera e febbre gialla o con la combinazione morbillo, parotite e rosolia (MPR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e Gravidanza

La somministrazione di Vivotif durante la gravidanza non è stata valutata in studi clinici.

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene dibutilftalato (DBP) e dietilftalato (DEP).

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e sullo sviluppo associata a DBP e DEP (vedere paragrafo 5.3).

Vivotif non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il ceppo vivo-attenuato Ty21a venga escreto nel latte materno. Inoltre non è noto in che misura gli eccipienti DBP e DEP vengano escreti nel latte materno.

Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso.

Il medico deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o evitare la vaccinazione con Vivotif tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento materno per il bambino e quelli della vaccinazione per la donna.

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.

;

La convenzione che definisce la frequenza degli effetti avversi è la seguente:

Molto comuni ($\geq 1/10$);

Comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$);

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$);

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$);

Molto rare ($<1/10.000$);

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema nervoso

Comune cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, nausea, diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: febbre

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

In base alle segnalazioni riportate spontaneamente, i seguenti ulteriori eventi avversi sono stati riportati dalla sorveglianza post-marketing. La frequenza di tali reazioni avverse è non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni di ipersensibilità che includono sintomi correlati come angioedema e dispnea

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Diminuzione dell'appetito

Patologie del sistema nervoso

Parestesia, vertigini

Patologie gastrointestinali

Flatulenza, distensione addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee, come dermatite, esantema, prurito e orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico

Artralgia, mialgia, dolore alla schiena

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia, malessere, stanchezza, brividi di freddo, sindrome simil-influenzale

Popolazione pediatrica

Nonostante i pochi dati disponibili, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse attese nei bambini di età superiore ai 5 anni sono le stesse degli adulti.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono state ricevute segnalazioni occasionali di sovradosaggio. Non sono stati segnalati sintomi diversi da quelli riportati con il dosaggio indicato. Sebbene non siano attese conseguenze gravi nel caso in cui fino a tre dosi vengano assunte contemporaneamente, non può essere garantita una risposta immunitaria ottimale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino batterico

Codice ATC: J07AP01

Vivotif è un vaccino vivo attenuato per uso orale che contiene il ceppo attenuato *Salmonella typhi* Ty21a.

Il ceppo Ty21a è un mutante per il gene *galE*, caratterizzato dal blocco dell'enzima UDP-4-galattosio-epimerasi, che mantiene la sua capacità immunizzante in quanto, in presenza di galattosio esogeno, come avviene in vivo, riesce a sintetizzare la parete cellulare. Tuttavia la sua virulenza è dovuta al fatto che il galattosio viene parzialmente accumulato come galattosio-1-fosfato e UDP-galattosio, che inducono la lisi batterica.

La *S. typhi* Ty21a è un mutante stabile senza possibilità di reversione sia in vitro che in vivo.

Pertanto il ceppo *S. typhi* Ty21a, conduce ad un'infezione abortiva e induce una risposta immunitaria locale a livello intestinale.

Studi immunologici hanno dimostrato che il ceppo vaccinale Ty21a innesca l'immunità umorale e cellulare sia localmente che sistemicamente.

L'efficacia protettiva di Vivotif è stata studiata in studi di campo su larga scala effettuati in Egitto, Cile ed Indonesia, con varie formulazioni e dosaggi, che hanno incluso più di mezzo milione di adulti e bambini. Questi studi di campo hanno dimostrato che l'efficacia protettiva cumulativa della formulazione gastroresistente, somministrata in tre dosi (una capsula a giorni alterni), è del 33-67% a 3 anni e del 62% a 7 anni, come mostrato nella sorveglianza di follow-up.

Studi clinici di efficacia in Cile hanno mostrato che la vaccinazione con Vivotif conferisce una moderata protezione (circa il 49%) verso l'infezione da *S. paratyphi* B.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati derivati da studi clinici condotti in bambini di età inferiore ai 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con Vivotif non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare le potenziali proprietà cancerogene o mutagene o ogni eventuale effetto avverso sulla fertilità. La DL50 per via i.p. nel topo è $>$ di 10^8 batteri somministrati in soluzione salina o in mucina gastrica.

In studi sperimentali sugli animali, l'eccipiente dibutilftalato (DBP) ad alte dosi ha mostrato un'influenza sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo, (riduzione dello sviluppo testicolare, diminuzione della distanza anogenitale, induzione di segni di femminizzazione nella progenie maschile, peso della progenie).

Il dosaggio di DBP che in rilevanti studi multigenerazionali sui ratti non ha mostrato effetti avversi è stato di 50 mg/kg/die.

In studi sperimentali sugli animali con l'eccipiente dietilftalato (DEP) sono stati osservati effetti sul fegato (aumento di peso), sull'aumento di peso corporeo (ridotto), sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo (testicoli, ridotto aumento di peso corporeo nella progenie). Il dosaggio di DEP che in studi sperimentali sugli animali non ha mostrato effetti avversi è stato di 100 mg/kg/die.

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene 3 – 8 mg sia di DBP che di DEP (equivalenti a 0,15-0,4 mg/Kg/die per una persona di 20 Kg e a 0,4-0,11mg/Kg per una persona di 70 Kg).

Il PDE (Permitted Daily Exposure) del DEP è 4 mg/kg/die e quello del DBP è 0.01mg/Kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula: *S. typhi* Ty21a non vitale, saccarosio, lattosio, acido ascorbico, idrolisato di caseina, magnesio stearato.

Composizione capsula: E171 (titanio diossido), E172 (ferro ossido giallo e ferro ossido rosso), E127 (eritrosina), gelatina.

Rivestimento capsula: idrossipropilmetilcellulosafalato (HP-MCP)-50, dibutilftalato, dietilftalato, etilenglicole.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

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

Paxvax L.t.d., 1 Victoria Square – Birmingham B1 1BD (Regno Unito)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

025219041 1 blister da tre capsule
025219054 50 blister da tre capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Marzo 1984 / Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vivotif
Capsule rigide gastroresistenti
Vaccino tifoideo vivo attenuato per uso orale (ceppo Ty21a)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula (corrispondente ad 1 dose) contiene:
Principio attivo:
Salmonella typhi vitale (*S. typhi*), ceppo Ty21a attenuato, non meno di 2.000 milioni di organismi vitali 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 a partire dai 5 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una capsula al giorno, a giorni alterni (cioè una capsula il giorno 1, il giorno 3, il giorno 5 ed il giorno 7), sia nel bambino che nell'adulto. La capsula deve essere deglutita acqua fredda o tiepida (la temperatura non deve eccedere la temperatura corporea, 37°C), almeno un'ora prima dei pasti.
Le persone, che non sono in grado di deglutire possono versare il contenuto delle capsule in acqua fredda o tiepida. In questo caso l'acidità gastrica deve essere neutralizzata assumendo antiacidi (bicarbonato di sodio, carbonato di calcio, idrossido di alluminio, ecc.) 2-3 minuti prima di prendere il vaccino.

Non masticare le capsule.

Se il ciclo di vaccinazione, costituito da 1 capsula x 4 volte, non viene completato non è garantita la risposta immunitaria ottimale.

In occasione di viaggi verso aree a rischio, è consigliabile iniziare la vaccinazione 2 settimane prima di partire: l'azione protettiva inizia circa 10 giorni dopo l'assunzione della quarta dose di Vivotif.

Rivaccinazione

La rivaccinazione consiste in 1 capsula x 4 volte, usando la stessa schedula della vaccinazione primaria.

In aree a rischio la rivaccinazione è raccomandata ogni tre anni.

In occasione di viaggi da aree non endemiche ad aree endemiche, si raccomanda la rivaccinazione annuale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vivotif nei bambini di età inferiore a 5 anni non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

- Reazione allergica ad una precedente dose di Vivotif.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Immunodeficienza congenita o acquisita.
- Trattamento concomitante con farmaci immunosoppressori (inclusa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte-dose per via sistemica) o farmaci antimetaboliti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di malattie febbrili acute ed infezioni gastrointestinali acute, come pure durante e fino a tre giorni dopo il trattamento con antibiotici o sulfonamidi.

Se è prevista la profilassi antimalarica, deve essere mantenuto generalmente un intervallo di almeno 3 giorni tra l'ultima dose di Vivotif e l'inizio della profilassi antimalarica (per informazioni dettagliate, vedere paragrafo 4.5).

La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, che include i trattamenti con medicinali immunosoppressori, compresa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte dosi per via sistemica.

Non tutti i soggetti che hanno assunto Vivotif saranno completamente protetti contro la febbre tifoide. Gli individui vaccinati devono continuare a prendere precauzioni personali per evitare l'esposizione agli organismi tifoidei, cioè i viaggiatori devono prendere tutte le precauzioni necessarie per evitare il contatto o l'ingestione di cibo o acqua potenzialmente contaminati. Inoltre la protezione dura un anno, per i viaggiatori da aree non endemiche ad aree endemiche, e almeno 3 anni per le persone che vivono in aree a rischio. Vedere paragrafo 4.2 (Rivaccinazione).

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene ftalati, inclusi Dibutilftalato (DBP) e Dietilftalato (DEP), che hanno mostrato tossicità riproduttiva e sullo sviluppo in diverse specie animali e sospetta alterazione del sistema endocrino nell'uomo. (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Quindi Vivotif deve essere somministrato a bambini ed individui con basso peso corporeo solo dopo aver attentamente valutato il rapporto beneficio-rischio.

La rivaccinazione costituisce una fonte aggiuntiva di esposizione agli ftalati.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici per bambini di età inferiore ai 5 anni.

Vivotif non è raccomandato in questi soggetti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La risposta immunitaria può essere ridotta nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, che include i trattamenti con medicinali immunosoppressori, compresa la somministrazione prolungata di corticosteroidi ad alte dosi per via sistemica.

La vaccinazione con Vivotif deve essere rimandata durante e per almeno 3 giorni prima e dopo il trattamento con antibiotici o sulfonamidi, a causa della possibile inibizione della crescita dei microrganismi del vaccino e della potenziale attenuazione della risposta immunitaria.

La chemoprofilassi 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. L'assunzione delle dosi di meflochina e Vivotif deve essere distanziata di almeno 12 ore. Se la profilassi antimalarica è stata già iniziata con farmaci diversi da quelli sopra riportati, allora il medicinale antimalarico deve essere interrotto 3 giorni prima di assumere Vivotif.

Il vaccino Ty21a può essere somministrato contemporaneamente con altri vaccini, inclusi i vaccini vivi contro polio, colera e febbre gialla o con la combinazione morbillo, parotite e rosolia (MPR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità e Gravidanza

La somministrazione di Vivotif durante la gravidanza non è stata valutata in studi clinici.

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene dibutilftalato (DBP) e dietilftalato (DEP).

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e sullo sviluppo associata a DBP e DEP (vedere paragrafo 5.3)

Vivotif non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il ceppo vivo-attenuato Ty21a venga escreto nel latte materno. Inoltre non è noto in che misura gli eccipienti DBP e DEP vengano escreti nel latte materno.

Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso.

Il medico deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o evitare la vaccinazione con Vivotif tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento materno per il bambino e quelli della vaccinazione per la donna.

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. La convenzione che definisce la frequenza degli effetti avversi è la seguente:

Molto comuni ($\geq 1/10$);

Comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$);

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$);

Rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$);

Molto rare ($<1/10.000$);

Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune : dolore addominale, nausea, diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune : eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune : febbre

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

In base alle segnalazioni riportate spontaneamente, i seguenti ulteriori eventi avversi sono stati riportati dalla sorveglianza post-marketing. La frequenza di tali reazioni avverse è non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, reazioni di ipersensibilità che includono sintomi correlati come angioedema e dispnea

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Diminuzione dell'appetito

Patologie del sistema nervoso

Parestesia, vertigini

Patologie gastrointestinali

Flatulenza, distensione addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee, come dermatite, esantema, prurito e orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico

Artralgia, mialgia, dolore alla schiena

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Astenia, malessere, stanchezza, brividi di freddo, sindrome simil-influenzale

Popolazione pediatrica

Nonostante i pochi dati disponibili, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse attese nei bambini di età superiore ai 5 anni sono le stesse degli adulti.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono state ricevute segnalazioni occasionali di sovradosaggio. Non sono stati segnalati sintomi diversi da quelli riportati con il dosaggio indicato. Sebbene non siano attese conseguenze gravi nel caso in cui fino a tre dosi vengano assunte contemporaneamente, non può essere garantita una risposta immunitaria ottimale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino batterico

Codice ATC: J07AP01

Vivotif è un vaccino vivo attenuato per uso orale che contiene il ceppo attenuato *Salmonella typhi* Ty21a.

Il ceppo Ty21a è un mutante per il gene *galE*, caratterizzato dal blocco dell'enzima UDP-4-galattosio-epimerasi, che mantiene la sua capacità immunizzante in quanto, in presenza di galattosio esogeno, come avviene in vivo, riesce a sintetizzare la parete cellulare. Tuttavia la sua avirulenza è dovuta al fatto che il galattosio viene parzialmente accumulato come galattosio-1-fosfato e UDP-galattosio, che inducono la lisi batterica.

La *S. typhi* Ty21a è un mutante stabile senza possibilità di reversione sia in vitro che in vivo.

Pertanto il ceppo *S. typhi* Ty21a, conduce ad un'infezione abortiva e induce una risposta immunitaria locale a livello intestinale.

Studi immunologici hanno dimostrato che il ceppo vaccinale Ty21a innesca l'immunità umorale e cellulare sia localmente che sistemicamente.

L'efficacia protettiva di Vivotif è stata studiata in studi di campo su larga scala effettuati in Egitto, Cile ed Indonesia, con varie formulazioni e dosaggi, che hanno incluso più di mezzo milione di adulti e bambini. Questi studi di campo hanno dimostrato che l'efficacia protettiva cumulativa della formulazione gastroresistente, somministrata in tre dosi (una capsula a giorni alterni), è del 71% a un anno, del 33-67% a 3 anni e del 62% a 7 anni, come mostrato nella sorveglianza di follow-up.

Studi clinici di efficacia in Cile hanno mostrato che la vaccinazione con Vivotif conferisce una moderata protezione (circa il 49%) verso l'infezione da *S. paratyphi* B.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati derivati da studi clinici condotti in bambini di età inferiore ai 5 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con Vivotif non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare le potenziali proprietà cancerogene o mutagene o ogni eventuale effetto avverso sulla fertilità. La DL50 per via i.p. nel topo è > di 10⁸ batteri somministrati in soluzione salina o in mucina gastrica.

In studi sperimentali sugli animali, l'eccipiente dibutilftalato (DBP) ad alte dosi ha mostrato un'influenza sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo, (riduzione dello sviluppo testicolare, diminuzione della distanza anogenitale, induzione di segni di femminizzazione nella progenie maschile, peso della progenie).

Il dosaggio di DBP che in rilevanti studi multigenerazionali sui ratti non ha mostrato effetti avversi è stato di 50 mg/kg/die.

In studi sperimentali sugli animali con l'eccipiente dietilftalato (DEP) sono stati osservati effetti sul fegato (aumento di peso), sull'aumento di peso corporeo (ridotto), sul sistema riproduttivo e sullo sviluppo (testicoli, ridotto aumento di peso corporeo nella progenie). Il dosaggio di DEP che in studi sperimentali sugli animali non ha mostrato effetti avversi è stato di 100 mg/kg/die.

Il rivestimento della capsula di Vivotif contiene 3 – 8 mg sia di DBP che di DEP (equivalenti a 0,15-0,4 mg/Kg/die per una persona di 20Kg e a 0,4-0,11mg/Kg per una persona di 70 Kg).

Il PDE (Permitted Daily Exposure) del DEP è 4 mg/kg/die e quello del DBP è 0.01mg/Kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula: *S. typhi* Ty21a non vitale, saccarosio, lattosio, acido ascorbico, idrolisato di caseina, magnesio stearato.

Composizione capsula: E171 (titanio diossido), E172 (ferro ossido giallo e ferro ossido rosso), E127 (eritrosina), gelatina.

Rivestimento capsula: idrossipropilmetilcellulosaftalato (HP-MCP)-50, dibutilftalato, dietilftalato, etilenglicole.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

12 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/ PVDC e foglio di alluminio con quattro 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

Paxvax L.t.d., 1 Victoria Square – Birmingham B1 1BD (Regno Unito)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

025219066 1 blister da 4 capsule

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 1984 / Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco