

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dukoral, sospensione e granulato effervescente per sospensione orale.
Vaccino orale contro il colera.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose della sospensione di vaccino (3 ml) contiene:

- 1 x 10¹¹ batteri complessivi, appartenenti ai seguenti ceppi:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo El Tor (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore)	25x10 ⁹ batteri*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina)	25x10 ⁹ batteri*
- Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg
(prodotta nel *V. cholerae* O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico)

* Conta batterica effettuata prima dell'inattivazione.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale.

La sospensione, fornita in un flaconcino, è biancastra. Il granulato effervescente, fornito in bustina, è bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dukoral è indicato per l'immunizzazione attiva nei confronti della malattia provocata dal sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*, negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età, che intendono recarsi in zone endemiche/epidemiche.

L'uso di Dukoral deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo conto della variabilità dell'epidemiologia e del rischio di contrarre la malattia nelle diverse aree geografiche e condizioni di viaggio.

Dukoral non deve sostituire le normali misure protettive. In caso di diarrea si devono intraprendere le procedure di reidratazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il vaccino è per uso orale. Prima di ingerire la sospensione di vaccino, miscelarla con una soluzione di bicarbonato di sodio, come descritto di seguito.

Schema della vaccinazione di base

Per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età il ciclo standard della vaccinazione di base contro il colera con Dukoral consiste in 2 dosi. I bambini da 2 a 6 anni devono assumere 3 dosi. Somministrare

le dosi a intervalli di almeno una settimana. Se sono trascorse più di 6 settimane tra le dosi, è necessario ricominciare il ciclo di immunizzazione di base.

E' necessario completare l'immunizzazione almeno 1 settimana prima della possibile esposizione al *V. cholerae* O1.

Dose di richiamo

Per una protezione continuativa nei confronti del colera, si raccomanda una singola dose di richiamo, dopo 2 anni per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età e dopo 6 mesi per i bambini tra 2 e 6 anni. Non sono stati prodotti dati sull'efficacia clinica di dosi di richiamo ripetute. Comunque, dati immunologici suggeriscono che nel caso sia trascorso un periodo fino a 2 anni dall'ultima vaccinazione, sarà necessario somministrare una singola dose di richiamo. Nel caso siano trascorsi più di 2 anni dall'ultima vaccinazione sarà necessario ripetere il ciclo di base.

Dukoral è stato somministrato a bambini di età compresa tra 1 e 2 anni nell'ambito di studi sulla sicurezza e l'immunogenicità, ma l'efficacia protettiva non è stata studiata in questo gruppo di età. Quindi l'uso di Dukoral nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è consigliato.

Modo di somministrazione:

Il bicarbonato di sodio viene fornito sotto forma di granulato effervescente da sciogliere in un bicchiere d'acqua fresca (circa 150 ml). La sospensione di vaccino deve essere poi miscelata con la soluzione di bicarbonato di sodio e bevuta entro 2 ore. Non ingerire cibo e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione. Evitare la somministrazione di altri medicinali per os 1 ora prima e dopo la somministrazione di Dukoral.

Bambini tra 2 e 6 anni di età: gettare via metà della soluzione di bicarbonato di sodio e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flaconcino di vaccino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Rinviare la somministrazione di Dukoral nei soggetti affetti da malattie gastrointestinali acute o da malattie febbrili acute.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I dati di sicurezza e immunogenicità del vaccino nei bambini di età compresa tra 1 e 2 anni sono limitati e l'efficacia protettiva non è stata studiata. Quindi l'uso di Dukoral nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è consigliato.

I dati sull'efficacia protettiva del vaccino nei soggetti dai 65 anni in su sono molto limitati.

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo la somministrazione delle dosi di richiamo.

Dukoral conferisce una protezione specifica nei confronti del sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*. L'immunizzazione non protegge nei confronti del sierogruppo O139 del *Vibrio cholerae* o di altre specie di Vibrione.

Nei soggetti HIV positivi, i dati disponibili sull'immunogenicità e la sicurezza del vaccino sono limitati. L'efficacia protettiva del vaccino non è stata studiata. L'immunizzazione dei soggetti HIV positivi potrebbe dare luogo ad aumenti transitori della carica virale. Dukoral potrebbe non indurre livelli protettivi di anticorpi nei soggetti con malattia avanzata da HIV.

Durante il processo di fabbricazione viene utilizzata formaldeide ed è possibile che questa sia presente in tracce nel prodotto finale per cui è necessario fare attenzione nei soggetti con ipersensibilità accertata alla formaldeide.

Il vaccino non fornisce una protezione totale ed è importante attenersi alle misure standard di protezione per evitare il colera.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il vaccino è acido labile. Cibi e bevande aumentano la produzione di acido da parte dello stomaco e possono compromettere l'effetto del vaccino. Per questo non si devono ingerire cibi e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione.

Evitare di somministrare altri vaccini e medicinali per os 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione.

I risultati preliminari di uno studio clinico condotto su un numero ridotto di volontari non ha mostrato alcuna interazione con la risposta anticorpale a Dukoral quando insieme a Dukoral veniva somministrato un vaccino vivo per os (enterocapsule) contro il tifo. Lo studio non ha esaminato la risposta immune al vaccino vivo antitifico. Ugualmente, è stato somministrato, in concomitanza con Dukoral, un vaccino contro la febbre gialla e non sono state osservate interazioni con la risposta immune al vaccino contro la febbre gialla. Non sono state studiate le risposte immuni al Dukoral. Nessun altro vaccino/medicinale, compresi il vaccino antipolio per os e gli antimalarici, è stato somministrato in concomitanza con Dukoral negli studi clinici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati sulla tossicità riproduttiva negli animali. In seguito a un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, è possibile somministrare il vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, benché non siano stati effettuati studi clinici specifici dedicati a questo argomento.

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

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse dagli studi clinici

La sicurezza di Dukoral è stata valutata attraverso studi clinici che hanno coinvolto adulti e bambini, condotti in Paesi endemici e non endemici per il colera e per l'*Escherichia coli* enterotossigena (ETEC) che produce enterotossina termolabile (LT). Nel corso degli studi clinici sono state somministrate oltre 94.000 dosi di Dukoral. Tra uno studio e l'altro ci sono state differenze nella valutazione della sicurezza, per quanto riguarda le modalità di sorveglianza, la definizione dei sintomi e la durata del follow up. Nella maggior parte degli studi gli eventi avversi sono stati valutati attraverso la sorveglianza passiva. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza, come i sintomi gastrointestinali comprendenti dolore addominale, diarrea, feci non formate, nausea e vomito, si sono verificati con frequenze simili nei gruppi che avevano assunto il vaccino o il placebo.

Classificazione della frequenza: molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1000); molto raro (< 1/10.000)

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Rari	perdita dell'appetito o scarso appetito
Molto rari	disidratazione

Alterazioni del sistema nervoso

Non comuni	cefalea
Rari	vertigini
Molto rari	sonnolenza, insonnia, lipotimia, ottundimento del gusto

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

Rari	sintomi respiratori (comprendenti rinite e tosse)
------	---

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Non comuni	diarrea, dolore addominale, crampi addominali, gorgoglio gastrico/addominale (gas), fastidio addominale
Rari	nausea, vomito
Molto rari	dispepsia, mal di gola

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rari	sudorazione, eruzione cutanea
------------	-------------------------------

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Molto rari	dolore articolare
------------	-------------------

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Rari	febbre, malessere
Molto rari	stanchezza, brividi

Reazioni indesiderate dalla sorveglianza post-marketing

Qui sotto vengono elencate ulteriori reazioni avverse segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing in seguito alla distribuzione di 1.000.000 di dosi di vaccino.

Infezioni e infestazioni: gastroenterite

Alterazioni del sangue e sistema linfatico: linfadenite

Alterazioni del sistema nervoso: parestesia

Alterazioni del sistema vascolare: ipertensione

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino: dispnea, aumento dell'espettorato

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: flatulenza

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, angioedema, prurito

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: dolore, sindrome influenzale, astenia, raffreddore

4.9 Sovradosaggio

I dati sul sovradosaggio sono estremamente limitati. Le reazioni avverse segnalate sono compatibili con quelle osservate con le dosi raccomandate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07A E01

Meccanismo d'azione

Il vaccino contiene batteri di *V. cholerae* O1 interi uccisi e la subunità B non tossica ricombinante della tossina colerica (CTB). Il vaccino contiene ceppi batterici dei sierotipi Inaba e Ogawa e dei biotipi El Tor e Classico. Dukoral si assume per via orale con un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica. Il vaccino agisce inducendo la produzione di anticorpi contro i

componenti batterici e la CTB. Gli anticorpi intestinali antibatterici ostacolano l'adesione dei batteri alla parete intestinale impedendo così la colonizzazione del *V. cholerae* O1. Gli anticorpi intestinali antitossina ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale prevenendo così i sintomi diarroici mediati dalle tossine.

La tossina termolabile (LT) dell'*E. coli* enterotossigena (ETEC) è strutturalmente, funzionalmente e immunologicamente simile alla CTB. Le due tossine presentano una cross-reattività immunologica.

Efficacia nei confronti del colera

L'efficacia nei confronti del colera è stata valutata in tre studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in Bangladesh (zona endemica) e in Perù (zona non endemica). La tabella qui sotto riporta il numero di pazienti arruolati, i regimi posologici e la durata del follow up.

Ubicazione dello studio	Anno	Regime posologico	Numero (Gruppi di età)	Follow up
Colera				
Bangladesh	1985-88	3 dosi a intervalli di 6 settimane	89.152 (2-65 anni)	da 6 mesi a 5 anni
Perù, popolazione e militare	1994	2 dosi a distanza di 7-11 giorni l'una dall'altra	1.563 (18-65 anni)	5 mesi
Perù, Pampas	1993-95	2 dosi a distanza di 2 settimane una dall'altra con una dose di richiamo dopo 1 anno	21.924 (2-65 anni)	2 anni

Nello studio sul campo in Bangladesh, l'efficacia protettiva di Dukoral sulla popolazione complessiva è stata dell'85% (IC 95%: 56,95, analisi per protocollo) per i primi 6 mesi del follow up. La durata della protezione vaccinicca è risultata variabile in base all'età, da 6 mesi nei bambini a 2 anni negli adulti (vedi la tabella qui sotto). Un'analisi esplorativa ha suggerito che negli adulti 2 dosi di vaccino sembrano avere la stessa efficacia di 3 dosi.

Tabella: efficacia protettiva nei confronti del colera nello studio del Bangladesh (analisi per protocollo)

	Efficacia protettiva, % (IC 95%)	
	Adulti e bambini >6 anni	Bambini tra 2 e 6 anni
6 mesi	76 (30, 92)	100
1° anno	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2° anno	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

Nel secondo studio, condotto in Perù e nel quale sono state arruolate reclute militari, l'efficacia protettiva a breve termine nei confronti del colera dopo 2 dosi di vaccino è stata dell'85% (IC 95%: 36, 97, analisi per protocollo). Il terzo studio, uno studio sul campo condotto in Perù, non ha dimostrato alcun effetto protettivo nei confronti del colera durante il primo anno. In seguito a una dose di richiamo 10-12 mesi dopo l'immunizzazione di base, l'efficacia protettiva durante il secondo anno è stata del 60,5% (IC 95%: 28,79).

L'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo vaccinazioni di richiamo ripetute non è stata studiata.

Immunogenicità

Non è stato identificato alcun correlato immunologico accertato di protezione nei confronti del colera dopo vaccinazione per via orale. Tra le risposte anticorpali sieriche, compresa la risposta anticorpale vibrocida, e la protezione, la correlazione è scarsa. Probabilmente l'immunità protettiva è mediata dagli anticorpi secretori IgA prodotti localmente a livello intestinale.

Il vaccino ha indotto risposte anti tossine intestinali da parte delle IgA nel 70-100% dei soggetti vaccinati. Nel 35-55% dei soggetti vaccinati sono stati osservati anticorpi vibrocidi nel siero contro i componenti batterici mentre anticorpi anti tossine sono stati osservati nel 78-87% dei soggetti vaccinati. Una dose di richiamo ha suscitato una risposta anamnestiche indicativa di una memoria immunitaria. E' stato stimato che negli adulti la memoria immunitaria possa durare almeno 2 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti test preclinici di sicurezza con il vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sospensione:

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

Granulato effervescente:

Bicarbonato di sodio

Acido citrico

Carbonato di sodio, anidro

Saccarina sodica

Citrato di sodio

Aroma di lampone

6.2 Incompatibilità

Dukoral deve essere miscelato soltanto con il granulato effervescente fornito, disciolto in acqua.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo aver disciolto nell'acqua il granulato effervescente e aver aggiunto la sospensione di vaccino, la miscela deve essere bevuta entro 2 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di sospensione di vaccino vengono inseriti in flaconcini (di vetro di tipo I) con tappo in gomma e tappo a vite.

5,6 g di granulato effervescente vengono inseriti in bustine con uno strato interno di poliestere/polietilene a bassa densità (LDPE) e uno strato esterno di alluminio/polietilene a bassa densità (LDPE).

Per ogni dose di vaccino viene fornita una bustina di granulato effervescente.

Formati delle confezioni: da 1x1 dose, da 2x1 dosi, da 20x1 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Sciogliere il granulato effervescente in circa 150 ml d'acqua fresca. Quindi aggiungere la sospensione di vaccino alla soluzione di bicarbonato di sodio, mescolando con cura fino a ottenere una soluzione incolore leggermente opalescente.

Bambini tra 2 e 6 anni di età: gettare via metà della soluzione di bicarbonato di sodio e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flaconcino di vaccino.

I rifiuti devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SBL Vaccin AB
S-10521 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/263/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28-IV-2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2005