

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vaxchora polvere effervescente e polvere per sospensione orale
Vaccino anticolerico (vivo, ricombinante, orale)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna dose di vaccino contiene da 4×10^8 a 2×10^9 cellule vitali del ceppo vivo, attenuato CVD 103-HgR di *V. cholerae*¹.

¹ Prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante.

Questo prodotto contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Eccipienti con effetti noti: ogni dose di vaccino contiene lattosio, saccarosio e 863 milligrammi di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere effervescente e polvere per sospensione orale.
Tampone in polvere di colore da bianco a biancastro e principio attivo in polvere di colore da bianco a beige.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vaxchora è indicato per l'immunizzazione attiva contro la malattia causata dal *Vibrio cholerae* sierogruppo O1 in adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Questo vaccino deve essere utilizzato secondo le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni

Deve essere somministrata una singola dose orale almeno 10 giorni prima della possibile esposizione al *V. cholerae* O1.

Rivaccinazione

Non esistono dati disponibili sull'intervallo di rivaccinazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vaxchora nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Per le istruzioni sulla ricostituzione di Vaxchora prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Evitare di consumare cibi o bevande nei 60 minuti che precedono e seguono l'assunzione orale di Vaxchora.

Il vaccino ricostituito forma una sospensione lievemente torbida che può contenere particelle bianche. Dopo la ricostituzione bere la sospensione entro 15 minuti. Bere l'intero contenuto del bicchiere in una sola volta. È possibile che nel bicchiere rimangano dei residui. Lavare il bicchiere con acqua calda e sapone.

Il consumo di meno di metà dose può comportare una riduzione della protezione. Se viene consumata meno di metà della dose, è possibile prendere in considerazione la possibilità di ripetere una dose completa di Vaxchora entro 72 ore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica alla precedente assunzione di Vaxchora.

Soggetti con immunodeficienza congenita o che ricevono farmaci o trattamenti immunosoppressori.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Fattori che influiscono sulla protezione

Vaxchora conferisce una protezione specifica contro il *Vibrio cholerae* sierogruppo O1. L'immunizzazione non protegge contro il *V. cholerae* O139 o altre specie di *Vibrio*.

Vaxchora non conferisce una protezione del 100%. Le persone vaccinate devono attenersi ai consigli relativi all'igiene e prestare cautela nel consumo di cibi e acqua nelle aree colpite dal colera.

Non sono disponibili dati riguardanti persone che vivono in aree colpite dal colera o soggetti con immunità preesistente al colera.

La protezione fornita da Vaxchora può essere ridotta in soggetti affetti da HIV.

Possibile rischio per i contatti

La disseminazione di Vaxchora nelle feci è stata studiata per 7 giorni dopo la vaccinazione e si è osservata nell'11,3% dei soggetti che avevano ricevuto il vaccino. La durata della disseminazione del ceppo del vaccino non è nota. Esiste la possibilità di trasmissione del ceppo del vaccino per stretto contatto (per esempio, contatti domestici) con soggetti non vaccinati.

Somministrazione concomitante con agenti antibatterici e/o cloroquina

Si deve evitare la somministrazione concomitante con agenti antibatterici e/o cloroquina, perché può ridurre la protezione contro il colera. Fare riferimento al paragrafo 4.5.

Disturbi gastrointestinali

In soggetti con gastroenterite acuta la vaccinazione deve essere posticipata a dopo la guarigione, poiché la protezione contro il colera può essere ridotta. Il grado di protezione e gli effetti della vaccinazione in soggetti con disturbi gastrointestinali cronici non sono noti.

Limitazioni dei dati clinici

Sono state condotte sperimentazioni cliniche in soggetti di età compresa tra 2 e 64 anni. L'efficacia è stata dimostrata in un test di *challenge* con colera umano somministrato 10 giorni o 3 mesi dopo la vaccinazione in adulti di età compresa tra 18 e 45 anni e l'*immunobridging* ad altre popolazioni in base al tasso di sieroconversione. I dati di immunogenicità sono disponibili per i 24 mesi successivi alla vaccinazione (vedere paragrafo 5.1). Non esistono dati di immunogenicità o di efficacia in soggetti di età superiore a 64 anni.

Eccipienti

Il vaccino contiene lattosio e saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit congenito di lattasi, da malassorbimento di glucosio-galattosio, da intolleranza al fruttosio o da insufficienza di sucrali-isomaltasi non devono assumere questo vaccino.

Il vaccino contiene 863 mg di sodio per dose, equivalenti al 43% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto sano.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Vaxchora, tuttavia i dati e l'esperienza clinica di altri vaccini possono essere applicati a Vaxchora.

Deve trascorrere un intervallo di 2 ore tra le somministrazioni di Vaxchora e del vaccino antitifico Ty21a (capsule gastroresistenti), perché il tampone somministrato con Vaxchora può influire sul transito delle capsule attraverso il tratto gastrointestinale.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di Vaxchora con antibiotici sistemici attivi contro il *V. cholerae*, poiché questi agenti possono impedire un livello di replicazione sufficiente a indurre una risposta immunitaria protettiva. Vaxchora non deve essere somministrato a pazienti che hanno ricevuto antibiotici per via orale o parenterale nei 14 giorni precedenti la vaccinazione. Devono essere evitati gli antibiotici per via orale o parenterale nei 10 giorni successivi alla vaccinazione con Vaxchora.

Dati di uno studio su un precedente vaccino basato su CVD 103-HgR indicano che le risposte immunitarie a Vaxchora e la protezione contro il colera possono essere ridotte quando Vaxchora è somministrato in concomitanza con cloroquina. Somministrare Vaxchora almeno 10 giorni prima di iniziare la profilassi antimalarica a base di cloroquina. Non ci sono dati disponibili sull'utilizzo concomitante di Vaxchora e altri farmaci antimalarici.

Il vaccino è acido-labile ed è somministrato con un tampone. Evitare di mangiare e bere nei 60 minuti che precedono e seguono l'assunzione di Vaxchora, perché ciò potrebbe interferire con l'effetto protettivo del tampone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Vaxchora in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Vaxchora deve essere utilizzato in gravidanza solo se i possibili benefici per la madre superano i possibili rischi, inclusi quelli per il feto.

Allattamento

Non è noto se Vaxchora sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dall'uso di Vaxchora tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Vaxchora per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo o sugli animali dell'effetto di Vaxchora sulla fertilità.

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

Vaxchora non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente dopo la somministrazione di Vaxchora sono stanchezza (30,2%), cefalea (28,3%), dolore addominale (18,4%), nausea/vomito (17,7%) e inappetenza (15,7%).

Tabella di sintesi delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse si basa sulla seguente classificazione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse	Frequenza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Appetito ridotto	Molto comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Cefalea	Molto comune
Capogiro	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Dolore addominale, nausea/vomito	Molto comune
Diarrea	Comune
Flatulenza, stipsi, distensione dell'addome, dispepsia, feci anormali, bocca secca, eruttazione	Non comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Eruzione cutanea	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Artralgia	Non comune
Brividi	Raro
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Stanchezza	Molto comune
Piressia	Non comune

Popolazione pediatrica

È stata condotta una sperimentazione clinica su 550 bambini di età compresa tra 2 e <18 anni. Sulla base dei risultati di questa sperimentazione, si prevede che il tipo di reazioni avverse sia simile nei bambini e negli adulti. Alcune reazioni avverse sono state più comuni nei bambini rispetto agli adulti, tra cui stanchezza (35,7% vs 30,2%), dolore addominale (27,8% vs 18,4%), vomito (3,8% vs 0,2%), appetito ridotto (21,4% vs 15,7%) e piressia (2,4% vs 0,8%).

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state riportate segnalazioni di dosi multiple di Vaxchora somministrate a diverse settimane di distanza. Le reazioni avverse segnalate erano equiparabili a quelle osservate dopo la dose raccomandata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AE02

Meccanismo d'azione

Vaxchora contiene batteri del colera vivi, attenuati (*V. cholerae* sierotipo O1 Inaba classico, ceppo CVD 103-HgR) che si replicano nel tratto gastrointestinale del ricevente il vaccino e inducono una risposta immunitaria mediata da anticorpi vibrionici sierici e cellule B della memoria. Non sono stati determinati i meccanismi immunitari che conferiscono protezione contro il colera dopo la somministrazione di Vaxchora; tuttavia, l'incremento della concentrazione di anticorpi vibrionici sierici 10 giorni dopo la vaccinazione con Vaxchora è stato associato a protezione in uno studio di *challenge* nell'uomo.

Efficacia secondo lo studio di *challenge* contro il colera

L'efficacia di Vaxchora contro il colera è stata dimostrata in uno studio di *challenge* nell'uomo condotto su 197 adulti volontari sani, di età media di 31 anni (intervallo da 18 a 45 anni, di cui 62,9% maschi e 37,1% femmine) in cui un sottogruppo di soggetti riceventi Vaxchora o placebo è stato sottoposto a *challenge* con batteri di *V. cholerae* vivi 10 giorni dopo la vaccinazione (n=68) o 3 mesi dopo la vaccinazione (n=66). L'efficacia protettiva contro la diarrea da moderata a severa è mostrata nella Tabella 1.

Solo in soggetti con gruppo sanguigno O l'efficacia protettiva contro la diarrea da moderata a severa è stata del 78,4% nel gruppo con *challenge* a 10 giorni (n=19) e dell'82,5% nel gruppo con *challenge* a 3 mesi (n=20).

Tabella 1: Efficacia protettiva nella prevenzione della diarrea da moderata a severa dopo *challenge* con il *V. cholerae* O1 Inaba, El Tor, a 10 giorni e a 3 mesi dopo la vaccinazione (popolazione Intent-to-Treat)

Parametro	Vaxchora – <i>challenge</i> a 10 giorni N=35	Vaxchora – <i>challenge</i> a 3 mesi N=33	Placebo – <i>challenge</i> a 10 giorni o a 3 mesi, dati combinati N=66
Numero di soggetti con diarrea da moderata a severa (tasso d'attacco)	2 (5,7%)	4 (12,1%)	39 (59,1%)
Efficacia protettiva % [IC al 95%]	90,3% [62,7%, 100,0%]	79,5% [49,9%, 100,0%]	-

Immunogenicità

Lo studio di *challenge* nell'uomo ha mostrato che la sieroconversione vibriocida, definita come l'aumento di quattro volte o più dei titoli degli anticorpi vibriocidi rispetto al basale, misurata 10 giorni dopo la vaccinazione, presentava una correlazione di quasi uno a uno con la protezione contro la diarrea da moderata a severa. La sieroconversione, quindi, è stata scelta come *immunobridging* tra adulti di età compresa tra 18 e <46 anni nello studio di *challenge* e altre popolazioni, cioè adulti più anziani e pazienti pediatriche. Tre ulteriori studi hanno valutato l'immunogenicità: un'ampia sperimentazione su 3.146 adulti sani di età compresa tra 18 e <46 anni (età media 29,9, intervallo 18-46, di cui 45,2% maschi e 54,8% femmine); una sperimentazione su 398 adulti più anziani sani di età compresa tra 46 e <65 anni (età media 53,8, intervallo 46-64, di cui 45,7% maschi e 54,3% femmine); e una sperimentazione su soggetti pediatriche sani di età compresa tra 2 e <18 anni. Sono state stabilite analisi predeterminate di *immunobridging*, basate sulle differenze nei tassi di sieroconversione, per dimostrare la non inferiorità nel tasso di sieroconversione tra adulti più anziani o pazienti pediatriche e gli adulti di età compresa tra 18 e <46 anni nell'ampia sperimentazione di immunogenicità.

I tassi di sieroconversione nei soggetti a cui era stato somministrato il vaccino o il placebo di ciascuna sperimentazione a 10 giorni dopo la vaccinazione, come pure i risultati di *immunobridging*, sono riepilogati nelle Tabelle 2 e 4. Nello studio di *challenge*, il 79,8% dei soggetti ha evidenziato sieroconversione nei 7 giorni dopo la vaccinazione. I tassi di sieroconversione negli adulti più anziani e nei soggetti pediatriche erano non inferiori a quelli degli adulti più giovani.

Nei tre studi sugli adulti a 90 e 180 giorni dopo la vaccinazione sono stati osservati aumenti significativi nella percentuale di cellule B della memoria esprimenti IgA e IgG anti-lipopolisaccaride (LPS) di O1 e IgG anti-tossina colerica. Non si è osservata alcuna relazione tra l'età e la risposta delle cellule B della memoria. Anche i titoli geometrici medi (GMT) degli anticorpi vibriocidi sierici nei soggetti vaccinati erano significativamente più alti rispetto ai GMT corrispondenti dei soggetti che avevano ricevuto il placebo 90 e 180 giorni dopo l'immunizzazione in tutti i gruppi di età. La durata della protezione non è nota.

Tabella 2: Sieroconversione degli anticorpi vibronicidi contro il ceppo del vaccino di *V. cholerae* sierotipo Inaba classico, 10 giorni dopo la vaccinazione in adulti

Studio (età in anni)	Soggetti riceventi Vaxchora		Soggetti riceventi placebo		Immunobridging: differenza dei tassi di sieroconversione rispetto all'ampia sperimentazione su adulti di età compresa tra 18 e 45 anni
	N ^b	Sieroconversione ^a % [IC al 95%]	N ^b	Sieroconversione ^a % [IC al 95%] ^c	% ^d [IC al 95%] ^c
Studio di <i>challenge</i> (18–45)	93	90,3% [82,4%, 95,5%]	102	2,0% [0,2%, 6,9%]	-
Ampia sperimentazione (18–45)	2.687	93,5% [92,5%, 94,4%]	334	4,2% [2,3%, 6,9%]	-
Adulti più anziani (46–64)	291	90,4% [86,4%, 93,5%]	99	0% [0,0%, 3,7%]	-3,1% [-6,7%, 0,4%]

^a Sieroconversione definita come la percentuale di soggetti con aumento almeno di 4 volte del titolo di anticorpi vibronicidi 10 giorni dopo la vaccinazione rispetto al basale.

^b N=numero di soggetti con campioni analizzabili al giorno 1 e giorno 11.

^c IC=intervallo di confidenza.

^d Criteri di non inferiorità: il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code della differenza dei tassi di sieroconversione rispetto a quello degli adulti di età compresa tra 18 e <46 anni doveva essere maggiore di -10 punti percentuali e il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% a due code della percentuale di soggetti vaccinati con sieroconversione 10 giorni dopo la vaccinazione doveva essere uguale o superiore al 70%.

Dati disponibili sui tassi di sieroconversione contro altri biotipi e sierotipi di *V. cholerae* sono mostrati nella Tabella 3. I tassi di sieroconversione di questi biotipi e sierotipi non sono stati determinati nei bambini.

Tabella 3: Tassi di sieroconversione 10 giorni dopo la vaccinazione per i quattro biotipi e sierotipi principali del sierogruppo O1 di *V. cholerae* [popolazione valutabile per immunogenicità]

Ceppo di colera	Adulti più giovani (da 18 a 45 anni) Vaxchora		Adulti più anziani (da 46 a 64 anni) Vaxchora	
	N ^a	% ^b [IC al 95%] ^c	N ^a	% [IC al 95%]
Inaba classico ^d	93	90,3% [82,4%, 95,5%]	291	90,4% [86,4%, 93,5%]
Inaba El Tor	93	91,4% [83,8%, 96,2%]	290	91,0% [87,1%, 94,1%]
Ogawa classico	93	87,1% [78,5%, 93,2%]	291	73,2% [67,7%, 78,2%]
Ogawa El Tor	93	89,2% [81,1%, 94,7%]	290	71,4% [65,8%, 76,5%]

^a N=numero di soggetti con misurazioni al basale e 10 giorni dopo la vaccinazione. Un soggetto nello studio sugli adulti più giovani non aveva una misurazione al giorno 11 ed è stato escluso dall'analisi.

^b Sieroconversione definita come percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 volte del titolo di anticorpi vibriocidi 10 giorni dopo la vaccinazione rispetto al titolo misurato al basale.

^c IC=intervallo di confidenza.

^d Vaxchora contiene il ceppo Inaba classico di *V. cholerae* O1.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di immunogenicità su 550 bambini sani di età compresa tra 2 e <18 anni (età media 9,0, intervallo 2-17, 52,0% maschi, 48,0% femmine). Nella popolazione valutabile per immunogenicità (n = 466) il rapporto tra maschi e femmine era pari al 52,8% nei maschi e 47,2% nelle femmine. I risultati della sieroconversione nei soggetti a cui era stato somministrato il vaccino o il placebo e i risultati di *immunobridging* sono mostrati nella Tabella 4.

Sono disponibili dati sull'immunogenicità a lungo termine in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 12 e <18 anni. Il tasso di sieroconversione è variato tra il 100% 28 giorni dopo la vaccinazione ed il 64,5% 729 giorni dopo la vaccinazione. I risultati della sieroconversione nel tempo sono indicati nella Tabella 5.

Tabella 4: Sieroconversione degli anticorpi vibrionici contro il ceppo del vaccino di *V. Cholerae* Inaba, biotipo classico, 10 giorni dopo la vaccinazione in bambini [Popolazione valutabile per immunogenicità]

Studio (età in anni)	Soggetti riceventi Vaxchora		Soggetti riceventi placebo		<i>Immunobridging:</i> differenza dei tassi di sieroconversione rispetto all'ampia sperimentazione su adulti di età compresa tra 18 e 45 anni
	N ^b	Sieroconversione ^a % [IC al 98,3%]	N ^b	Sieroconversione ^a % [IC al 95%] ^c	% ^d [IC al 96,7%]
Studio pediatrico (2– <18)	399	98,5% [96,2%, 99,4%]	67	1,5% [0,3%, 8,0%]	5,0% [2,8%, 6,4%] ^c

^a Sieroconversione definita come la percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 volte del titolo di anticorpi vibrionici 10 giorni dopo la vaccinazione rispetto al basale.

^b N=numero di soggetti con campioni analizzabili al giorno 1 e giorno 11.

^c IC=intervallo di confidenza.

^d Criteri di non inferiorità: il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 98,3% a due code della differenza dei tassi di sieroconversione rispetto a quello degli adulti di età compresa tra 18 e <46 anni doveva essere maggiore di -10 punti percentuali e il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 98,3% a due code della percentuale di soggetti vaccinati con sieroconversione 10 giorni dopo la vaccinazione doveva essere uguale o superiore al 70%.

Tabella 5: sieroconversione con anticorpi vibronicidi contro il ceppo del vaccino di *V. cholerae* sierotipo Inaba classico da 10 a 729 giorni dopo la vaccinazione in bambini di età compresa tra 12 e <18 anni [popolazione valutabile per immunogenicità nel sottostudio di follow-up a lungo termine]

Sperimentazione pediatrica (da 12 - < 18 anni) Giorno dopo la vaccinazione	VAXCHORA N ^b	VAXCHORA Sieroconversione ^a % [IC ^c al 95%]
10	72	100,0% [94,9%, 100,0%]
28	72	100,0% [94,9%, 100,0%]
90	72	88,9% [79,6%, 94,3%]
180	71	83,1% [72,7%, 90,1%]
364	70	68,6% [57,0%, 78,2%]
546	67	73,1% [61,5%, 82,3%]
729	62	64,5% [52,1%, 75,3%]

^aSieroconversione definita come la percentuale di soggetti con aumento almeno di 4 volte del titolo di anticorpi vibronicidi dopo la vaccinazione rispetto al basale.

^b N = numero di soggetti con campioni analizzabili nella popolazione valutabile per immunogenicità del sottostudio di follow-up a lungo termine.

^c IC = intervallo di confidenza.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vaxchora in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione del colera (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili dati preclinici di sicurezza per Vaxchora.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tampone, bustina 1:

Bicarbonato di sodio

Carbonato di sodio
Acido ascorbico
Lattosio

Principio attivo, bustina 2:

Saccarosio
Caseina idrolizzata
Acido ascorbico
Lattosio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo vaccino non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Vaxchora conservato nell'imballaggio esterno è stabile a 25°C fino a 12 ore.

Dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6) bere la sospensione entro 15 minuti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Conservare nella confezione originale.
Evitare di esporre a temperature superiori a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La scatola di cartone contiene una bustina di principio attivo e una bustina di tampone.
La bustina di principio attivo contiene 2 g di polvere per sospensione orale.
La bustina di tampone contiene 4,5 g di polvere effervescente.
La bustina di principio attivo è composta da un foglio multistrato a quattro strati: uno strato esterno di carta, uno di polietilene a bassa densità, uno strato di foglio di alluminio e uno strato interno di polietilene a bassa densità.
La bustina di tampone è composta da un foglio multistrato a tre strati: uno strato esterno di carta, uno strato intermedio di foglio di alluminio e uno strato interno di polietilene a bassa densità.

Confezione: 1 kit da 2 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale e per la manipolazione del medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Il medicinale inutilizzato deve essere smaltito in base alle linee guida di biosicurezza a livello locale.

Per preparare la somministrazione del vaccino Vaxchora, le bustine del principio attivo e del tampone devono essere estratte dal frigorifero non più di 12 ore prima della ricostituzione e tenute a 25°C. È importante miscelare le bustine nell'ordine descritto. Per prima cosa, miscelare in un bicchiere il contenuto della bustina 1 di tampone (una polvere di colore da bianco a biancastro) con 100 mL di acqua in bottiglia, non gassata o gassata, fredda o a temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$). SOLO per i bambini di età compresa tra 2 e <6 anni, prima di procedere alla fase successiva è necessario eliminare la metà (50 mL) della soluzione tampone. Come seconda cosa, aggiungere il contenuto della bustina 2 del principio attivo (una polvere di colore da bianco a beige) e mescolare per almeno 30 secondi. Il vaccino ricostituito forma una sospensione lievemente torbida che può contenere particelle bianche. Se lo si desidera, è possibile aggiungere alla sospensione saccarosio (fino a 4 g/ 1 cucchiaino) o

dolcificante a base di stevia (non più di 1 grammo/ ¼ di cucchiaino). NON aggiungere altri dolcificanti in quanto ciò potrebbe ridurre l'efficacia del vaccino. La dose deve essere somministrata entro 15 minuti dalla ricostituzione.

Nota: se le bustine sono ricostituite nell'ordine scorretto, il vaccino deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1423/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Emergent BioSolutions Berna GmbH
Oberriedstrasse 68
CH-3174 Thörishaus
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

IL-CSM GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
D-79539 Lörrach
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima di commercializzare Vaxchora in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo è finalizzato a ridurre al minimo il rischio di errori relativi al medicinale durante la ricostituzione e l'uso del prodotto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Vaxchora viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi assiste il paziente, che si prevede prescriveranno e utilizzeranno Vaxchora, abbiano accesso al seguente pacchetto educativo:

- materiale educazionale per gli operatori sanitari
- pacchetto informativo per il paziente

Materiale educazionale per gli operatori sanitari:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Guida per il paziente
- **Messaggi chiave della guida per gli operatori sanitari:**
 - esiste un rischio potenziale significativo di errori terapeutici durante la ricostituzione e l'uso di Vaxchora
 - esiste un rischio potenziale maggiore di errori terapeutici quando il vaccino viene preparato e somministrato a bambini di età compresa tra 2 e <6 anni
 - il paziente/chi assiste il paziente deve essere informato al riguardo e deve seguire le istruzioni per la ricostituzione, come consigliato
 - gli operatori sanitari devono spiegare ai pazienti e a chi li assiste come ricostituire e somministrare Vaxchora
 - descrizione dettagliata delle procedure di somministrazione di Vaxchora.

Pacchetto informativo per il paziente:

- foglio informativo per il paziente
- guida per il paziente/chi assiste il paziente
- **Messaggi chiave della guida per il paziente/chi assiste il paziente:**
 - è importante ricostituire e somministrare Vaxchora secondo le istruzioni
 - si deve prestare maggiore attenzione alle istruzioni durante la preparazione e la somministrazione del vaccino ai bambini di età compresa tra 2 e <6 anni
 - descrizione dettagliata delle modalità usate per l'auto-somministrazione di Vaxchora
 - importanza di segnalare gli errori terapeutici.