

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMMUCYTAL compresse

IMMUCYTAL granulato per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMMUCYTAL compresse

Principi attivi:

Frazioni ribosomiali costituite da ribosomi batterici nelle seguenti proporzioni:

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| - Klebsiella pneumoniae | 3,5 parti |
| - Streptococcus pneumoniae | 3,0 parti |
| - Streptococcus pyogenes (gruppo A) | 3,0 parti |
| - Haemophilus influenzae | 0,5 parti |

Frazioni di membrana di Klebsiella pneumoniae: 15 parti

per un liofilizzato pari a 0,525 mg di RNA ribosomiali

Eccipienti con effetti noti: sorbitolo.

IMMUCYTAL granulato per soluzione orale

Principi attivi:

Frazioni ribosomiali costituite da ribosomi batterici nelle seguenti proporzioni:

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| - Klebsiella pneumoniae | 3,5 parti |
| - Streptococcus pneumoniae | 3,0 parti |
| - Streptococcus pyogenes (gruppo A) | 3,0 parti |
| - Haemophilus influenzae | 0,5 parti |

Frazioni di membrana di Klebsiella pneumoniae: 15 parti

per un liofilizzato pari a 0,525 mg di RNA ribosomiali

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORME FARMACEUTICHE

Compresse, per uso orale

Granulato per soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie superiori (respiratory tract infections, RTI nei bambini di età superiore a 2 anni (IMMUCYTAL granulato per soluzione orale) e nei bambini di età superiore a 6 anni (IMMUCYTAL compresse).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IMMUCYTAL granulato per soluzione orale può essere somministrato ai bambini a partire dai 2 anni di età.

IMMUCYTAL compresse è riservato ai bambini di età superiore a 6 anni.

Dosaggio:

1° mese:

1 compressa o bustina al mattino a digiuno per 4 giorni consecutivi alla settimana, per 3 settimane consecutive.

Dal 2° mese:

1 compressa o bustina al mattino a digiuno per 4 giorni consecutivi al mese, per i successivi 5 mesi.

Sciogliere il contenuto della bustina in mezzo bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del vaccino elencati al paragrafo 6.1.

Malattie autoimmuni.

Infezioni intestinali acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

Nei soggetti nei quali può essere sospettata una iperreattività è consigliabile adottare un tipo di trattamento a dosi progressivamente crescenti.

Il trattamento deve essere sospeso in caso di febbre, in particolare all'inizio del trattamento.

Il paziente deve essere informato della possibilità come evento indesiderato raro di febbre elevata oltre i 39°C, isolata e senza cause note ed il tipo di febbre deve essere differenziato dalla febbre che insorge a seguito della patologia originaria, sulla base delle condizioni laringee, nasali o otologiche; nel qual caso il trattamento deve essere sospeso e non ripreso.

Deve essere evitata l'assunzione concomitante di un altro immunostimolante.

In alcuni casi è stata osservata l'insorgenza di attacchi d'asma in pazienti predisposti dopo l'assunzione di farmaci contenenti estratti batterici. In questo caso, Immucytal non deve essere assunto ulteriormente.

In caso di reazioni da ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto immediatamente e non ripreso.

Immucytal non è raccomandato durante la gravidanza. Il farmaco deve essere somministrato soltanto in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico (vedere paragrafo 4.6).

Non sono disponibili dati di studi clinici che dimostrano che l'uso di Immucytal possa prevenire la polmonite. Quindi la somministrazione di Immucytal per prevenire la polmonite non è raccomandata.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il medicinale contiene sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Si raccomanda un intervallo di 4 settimane tra la fine del trattamento con Immucytal e l'inizio della somministrazione di un vaccino.

La risposta immunitaria può essere inibita nei soggetti con immunodeficit congenito o acquisito, in terapia immunosoppressiva o con corticosteroidi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'uso di Immucytal in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardanti la tossicità riproduttiva.

Tuttavia, come misura precauzionale è da evitare l'uso di Immucytal durante la gravidanza e l'allattamento (veder paragrafo 4.4).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta le reazioni avverse osservate in nove studi clinici comprendenti un totale di 1.231 pazienti trattati con Immucytal per via orale, per le quali la valutazione di causalità era "non esclusa" e nella segnalazione spontanea.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione MedDRA per sistemi ed organi e sono definite di seguito come:

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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nessuna reazione avversa è risultata di frequenza "molto raro", "raro", o "molto comune" e pertanto queste frequenze non sono riportate nella tabella.

| CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI (classificazione MedDRA) | COMUNE (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), | NON COMUNE (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | NON NOTA |
|---|---|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | Infezione dell'orecchio, naso faringite, tonsillite | Bronchite, gastroenterite, sinusite | Laringite |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Linfoadenopatia | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Tosse | Asma |
| Patologie gastrointestinali | | Diarrea, dolore addominale, nausea, vomito, ipersecrezione salivare | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Piressia, astenia | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Reazioni cutanee, eritema, eczema, porpora vascolare, eritema nodoso |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Reazione di ipersensibilità, orticaria, angioedema |

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici
Codice ATC: J07AX

IMMUCYTAL contribuisce allo sviluppo delle risposte immunitarie aspecifiche e specifiche, mediante un potenziamento della clearance batterica ed una stimolazione delle risposte antivirali.

Le proprietà immunogeniche ed immunomodulatrici di IMMUCYTAL sono state stabilite in studi sugli animali e sull'uomo, indicando che IMMUCYTAL può attraversare la mucosa intestinale. Questo è stato confermato utilizzando un modello *in-vitro* che riproduceva l'epitelio intestinale.

La frazione di membrana e le frazioni ribosomiali di *K. pneumoniae*, un batterio Gram negativo, hanno dimostrato in studi *in vitro*, di interagire con i recettori delle cellule dell'immunità innata (TLR), inducendo attivazione delle cellule NK, con produzione di defensine, aumento della funzione di neutrofili (adesione e migrazione), attivazione del sistema monocita-macrofago, attività chemiotattica sui linfociti T.

Lo studio dei ribosomi mediante caratterizzazione biochimica ha mostrato la presenza sui ribosomi di epitopi antigenici della membrana batterica di *Klebsiella pneumoniae*. Pertanto i ribosomi agiscono come vettori antigenici, inducendo specifiche cellule secernenti anticorpi nel sangue e nelle mucose che producono localmente anticorpi specifici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

IMMUCYTAL è biodisponibile e raggiunge le placche di Peyer per la stimolazione delle cellule immunocompetenti.

Studi di cinetica nel ratto e nel cane, hanno evidenziato solo un modesto assorbimento delle macromolecole costituenti IMMUCYTAL somministrato per via intragastrica.

Dopo 6 ore sono stati rilevati livelli plasmatici dell'ordine dell'1-2% della dose somministrata, livelli epatici dello 0,25% ed intestinali dello 0,08%.

L'escrezione urinaria è risultata pari al 33% dopo 72 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti in studi non clinici sono stati osservati solo a livelli di esposizione considerati sufficientemente oltre l'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico.

La tossicità acuta è estremamente bassa; con la formulazione in compresse non è stato osservato alcun caso di morte né segno di tossicità, sebbene siano state somministrate dosi singole superiori a 3.000 volte la dose umana; con la formulazione granulato è stata determinata una DL₅₀ nel topo e nel ratto, pari a circa 2.500 volte la dose umana.

La tossicità cronica è stata valutata dopo somministrazioni ripetute sia nel ratto che nel cane: non sono stati rilevati in alcun animale né segni di tossicità, né modificazioni dello sviluppo, del comportamento normale e dell'incremento ponderale; negli animali trattati i parametri ematologici, biochimici e i reperti istologici sono stati costantemente nei limiti della norma. Eventuali effetti embriotossici e/o teratogenici sono stati ricercati in differenti specie animali: topo, ratti e conigli. In nessun animale sono stati evidenziati effetti negativi sulla fecondità, sulla percentuale di riassorbimenti placenti-fetali, né

anomalie nei feti o nei neonati all'esame microscopico dei visceri e dello scheletro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse:

| | | |
|-------------------|--------|------|
| silice colloidale | 1,5 mg | |
| magnesio stearato | | 6 mg |
| sorbitolo q.b. a | 294 mg | |

Bustine di granulato per soluzione orale:

| | |
|----------------------|-----------|
| polivinilpirrolidone | 10 mg |
| mannitolo | 488,12 mg |

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse: 3 anni

Granulato per soluzione orale: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse: conservare a temperatura non superiore a 30°C.

Granulato per soluzione orale: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 12 compresse in blister di Al/PVC

- 12 bustine di granulato per soluzione orale in carta/Al/PVC

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

PIERRE FABRE PHARMA S.r.l.

Via G. Washington, 70 - 20146 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026580023 "Compresse" 12 compresse

AIC n. 026580035 "Granulato per soluzione orale" 12 bustine:

AIC n.: 026580047 "Compresse" 20 compresse

AIC n.: 026580050 "Granulato per soluzione orale" 20 bustine

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 1994/ Giugno 2010

10. Data di revisione del testo