

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dukoral suspenze a šumivé granule pro perorální suspenzi  
Vakcína proti choleře (inaktivovaná, perorální)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (3 ml) suspenze vakcíny obsahuje:

– Celkem  $1,25 \times 10^{11}$  vibrií následujících kmenů:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba classicus (calore inactivatus)	31,25x10 <sup>9</sup> vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba El Tor (formaldehydo inactivatus)	31,25x10 <sup>9</sup> vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa classicus (calore inactivatus)	31,25x10 <sup>9</sup> vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa classicus (formaldehydo inactivatus)	31,25x10 <sup>9</sup> vibrií*

– Cholerae toxini B subunitas recombinans (r CTB) 1 mg  
(produkováno *V. cholerae* O1 Inaba, klasický biotyp, kmen 213.)

\* Počet vibrií před inaktivací.

Pomocné látky se známým účinkem:

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného 2,0 mg, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného 9,4 mg, chlorid sodný 26 mg, hydrogenuhličitan sodný 3600 mg, uhličitan sodný 400 mg, sodná sůl sacharinu 30 mg, natrium-citrát 6 mg.

Jedna dávka obsahuje přibližně 1,1 g sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Suspenze a šumivé granule pro perorální suspenzi.

- Suspenze pro perorální suspenzi.
- Granule pro perorální suspenzi v sáčku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Dukoral je indikován k aktivní imunizaci dospělých a dětí od dvou let věku proti chorobě, jejímž původcem je *Vibrio cholerae* seroskupiny O1, kteří budou cestovat do endemických oblastí či do oblastí s probíhající epidemií.

Užívání přípravku Dukoral se řídí oficiálními doporučeními s ohledem na epidemiologickou variabilitu a riziko nákazy nemocí v různých zeměpisných oblastech a za různých cestovních podmínek.

Přípravek Dukoral není náhradou za standardní ochranná opatření. V případě výskytu průjmu je třeba zavést rehydratační režim.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### *Základní vakcinační schéma*

Standardní základní vakcinaci proti choleře přípravkem Dukoral tvoří dvě dávky vakcíny pro dospělé a děti od šesti let věku. Dětem od dvou do šesti let se podávají dávky tři. Interval mezi dávkami je minimálně 1 týden. Pokud mezi podáním jednotlivých dávek uplyne více než 6 týdnů, je třeba základní imunizaci zahájit znovu.

Imunizaci je třeba ukončit minimálně 1 týden před potenciální expozicí *V. cholerae* O1.

#### *Posilovací dávka (booster dávka)*

Pro trvalou ochranu proti choleře se doporučuje jedna posilovací dávka do dvou let u dospělých a dětí od šesti let věku a do šesti měsíců u dětí od dvou do šesti let. Pro opakované podávání posilovacích dávek nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinnosti. Imunologické údaje a údaje o trvání ochrany ovšem ukazují, že pokud od poslední vakcinace uplynuly maximálně dva roky pro dospělé a do 6 měsíců pro děti ve věku 2 až 6 let, měla by být podána jedna posilující dávka. Pokud od poslední vakcinace uplynula doba delší než dva roky (více než 6 měsíců pro děti ve věku 2 až 6 let), je třeba zopakovat základní vakcinační schéma.

#### *Děti do dvou let*

Dukoral byl podáván dětem ve věku od jednoho do dvou let ve studiích bezpečnosti a imunogenicity, ale účinnost ochrany nebyla u této věkové skupiny zkoumána. Přípravek Dukoral se proto nedoporučuje podávat dětem do dvou let věku.

#### *Starší osoby*

Údaje o účinnosti ochrany této vakcíny u subjektů ve věku 65 a více let jsou velmi omezené.

### Způsob podání:

Vakcína je určena k perorálnímu podání. Před požitím je třeba suspenzi smísit s roztokem pufru (hydrogenuhličitanu sodného). Hydrogenuhličitan sodný se dodává jako šumivé granule, který je třeba rozpustit ve sklenici studené vody (přibližně 150 ml). Je možné použít chlorovanou vodu. Suspenze se poté smísí s roztokem pufru a vypije se do dvou hodin. Jednu hodinu před vakcinací a jednu hodinu po vakcinaci je třeba nejíst a nepít. Perorální podání jiných léčivých přípravků jednu hodinu před podáním a jednu hodinu po podání přípravku Dukoral není povoleno.

*Děti od dvou do šesti let věku:* polovina roztoku pufru se odlije a zbývající část (přibližně 75 ml) se smísí s celým obsahem lahvičky.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na formaldehyd.

Podávání přípravku Dukoral je třeba odložit u subjektů trpících akutní chorobou gastrointestinálního traktu nebo akutním horečnatým onemocněním.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Klinické údaje o účinnosti ochrany přípravkem Dukoral proti choleře po podání posilovacích dávek nejsou k dispozici.

Přípravek Dukoral poskytuje ochranu konkrétně před *Vibrio cholerae* seroskupiny O1. Imunizace nechrání před *V. cholerae* seroskupiny O139 ani jinými druhy vibrií.

U subjektů nakažených virem HIV jsou k dispozici omezené údaje o imunogenicitě a bezpečnosti vakcín. Účinnost ochrany poskytované vakcínou nebyla zkoumána. Imunizace subjektů nakažených virem HIV by mohla vést k přechodnému zvýšení virové zátěže. Přípravek Dukoral nemusí u subjektů v pokročilém stádiu onemocnění virem HIV vyvolat vytvoření ochranné hladiny protilátek. Studie účinnosti u populace s vysokou prevalencí HIV však prokázala podobnou ochranu jako u jiných populací.

Odpověď protilátek u očkovaných s endogenní či iatrogenní imunosupresí může být nedostatečná.

Ve výrobním procesu se používá formaldehyd a může být ve stopovém množství obsažen i v konečném přípravku. U subjektů, u nichž je známa hypersensitivita na formaldehyd, je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Přípravek Dukoral obsahuje přibližně 1,1 g sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Vakcína neposkytuje kompletní ochranu a navíc je důležité dodržovat standardní bezpečnostní opatření, aby nedošlo k nákaze cholerou.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vakcína je labilní v kyselém prostředí. Jídlo a/nebo pití zvyšuje tvorbu žaludečních kyselin a účinek vakcín může být snížen. Proto je třeba nejíst a nepít jednu hodinu před vakcinací a jednu hodinu po vakcinaci.

Perorální podání jiných vakcín a léčivých přípravků jednu hodinu před vakcinací a jednu hodinu po podání přípravku Dukoral není povoleno.

Předběžné výsledky klinické studie zahrnující omezený počet dobrovolníků neprokázaly žádné interakce v odpovědi protilátek na přípravek Dukoral, pokud byla společně s přípravkem Dukoral podávána živá perorální vakcína proti tyfu (enterosolventní tobolky). Imunitní odpověď na živou vakcínu proti tyfu nebyla v této studii zkoumána. Obdobně byla současně s přípravkem Dukoral podávána vakcína proti žluté zimnici a nebyla pozorována žádná interakce s imunitní odpovědí na vakcínu proti žluté zimnici. Imunitní odpověď na přípravek Dukoral nebyla zkoumána. V klinických studiích nebyly souběžně s přípravkem Dukoral podávány žádné jiné vakcíny/léčivé přípravky, včetně perorální vakcín proti dětské obrně a antimalarik.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Nejsou k dispozici žádné údaje o reprodukční toxicitě u zvířat. Po pečlivém posouzení přínosů a rizik lze vakcínu podat během těhotenství a kojení, ačkoliv nebyly provedeny žádné studie, které by se zabývaly touto tematikou.

Během hromadné vakcinační kampaně provedené v Zanzibaru dostalo 196 těhotných žen minimálně jednu dávku přípravku Dukoral. Nevyskytly se statisticky významné důkazy o škodlivém účinku expozice přípravku Dukoral během těhotenství.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyl prokázán žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Bezpečnost přípravku Dukoral byla posuzována v klinických hodnoceních, jichž se účastnili dospělí i děti od dvou let věku; studie probíhaly v endemických zemích i mimo ně a zabývaly se cholerou a enterotoxigenní *Escherichia coli* (ETEC) produkující termolabilní enterotoxin (LT). V průběhu klinických hodnocení bylo podáno přes 94 000 dávek přípravku Dukoral. Vyhodnocení bezpečnosti se

v jednotlivých hodnoceních lišilo s ohledem na způsob sledování, definici symptomů a následné kontrolní období. Ve většině studií byly nežádoucí příhody sledovány pasivně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, jako byly gastrointestinální symptomy, včetně bolestí břicha, průjmů, neschopnosti udržet stolici, neusey a zvracení, se vyskytovaly ve skupině užívající přípravek s podobnou četností jako ve skupině, která dostávala placebo.

Klasifikace dle frekvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/10$  až  $0, < 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné	Ztráta chuti k jídlu/nechutenství
Velmi vzácné	Dehydratace

#### Poruchy nervového systému

Méně časté	Bolest hlavy
Vzácné	Závratě
Velmi vzácné	Ospalost, insomnie, mdloby, snížená citlivost chuťových buněk

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Vzácné	Dechové příznaky (včetně rinitidy a kašle)
--------	--

#### Gastrointestinální poruchy

Méně časté	Průjem, křeče v břiše, bolest břicha, plynatost (nadýmání), diskomfort v krajině břišní
Vzácné	Zvracení, nauzea
Velmi vzácné	Bolest v krku, dyspepsie

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné	Pocení, vyrážka
--------------	-----------------

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné	Bolest v kloubech
--------------	-------------------

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné	Horečka, nevolnost
Velmi vzácné	Únava, třes

#### *Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh*

Další nežádoucí účinky hlášené v období, kdy byl přípravek sledován po uvedení na trh, jsou uvedeny níže.

Infekce a infestace: gastroenteritida

Poruchy krve a lymfatického systému: lymfadenitida

Poruchy nervového systému: parestézie

Cévní poruchy: hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost, zvýšené množství sputa

Gastrointestinální poruchy: plynatost

Poruchy kůže a podkožní tkáně: kopřivka, angioedém, pruritus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: bolesti, syndrom podobný chřipce, asténie, zimnice

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Údaje o předávkování jsou omezené. Hlášené nežádoucí účinky odpovídají těm, které byly pozorovány po doporučeném dávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Bakteriální vakcíny, ATC kód: J07AE01

#### Mechanismus účinku

Vakcína obsahuje celé usmrcené bakterie *V. cholerae* O1 a rekombinantní netoxickou B subjednotku cholera toxinu (CTB). Ve vakcíně jsou obsaženy bakteriální kmeny serotypu Inaba a Ogawa a biotypu El Tor a klasické biotypy. Přípravek Dukoral se podává perorálně s pufrem hydrogenuhličitanu, který chrání antigeny před žaludečními kyselinami. Vakcína působí tak, že indukuje tvorbu protilátek proti bakteriálním složkám i proti CTB. Antibakteriální intestinální protilátky blokují vazbu bakterií na střevní stěnu, čímž zabraňují kolonizaci *V. cholerae* O1. Antitoxinové intestinální protilátky zabraňují tomu, aby se toxin cholery navázal na povrch střevní sliznice, čímž se předchází průjemovým příznakům vyvolaným působením toxinu.

Termolabilní toxin (LT) enterotoxigenní *E. coli* (ETEC) je strukturálně, funkčně i imunologicky podobný CTB. Oba toxiny vykazují z imunologického hlediska zkříženou reaktivitu.

#### Účinnost proti choleře

Účinnost proti choleře byla posuzována ve třech randomizovaných dvojité slepých klinických hodnoceních kontrolovaných placebem. Studie probíhaly v Bangladéši (endemická oblast) a v Peru (neendemická oblast). Počet pacientů zařazených do studie, režimy dávkování a následná kontrolní období jsou uvedeny v následující tabulce.

Místo studie	Rok	Režim dávkování	Počet (věková skupina)	Následná kontrola
<b>Cholera</b>				
Bangladéš	1985-88	3 dávky v 6týdenních intervalech	<b>89 152</b> (2 - 65 let)	6 měsíců - 5 let
Peru, vojenská část	1994	2 dávky v intervalu 7 - 11 dní	<b>1 563</b> (18 - 65 let)	5 měsíců
Peru, Pampy	1993-95	2 dávky v dvoutýdenním intervalu a jedna posilovací dávka podaná po roce	<b>21 924</b> (2 - 65 let)	2 roky

V terénní studii v Bangladéši byla ochrana poskytována přípravkem Dukoral v celé populaci 85 % (95 % interval spolehlivosti - CI: 56, 95, analýza založená na množině subjektů bez závažných odchylek od studijního protokolu – per-protocol analysis) po dobu prvních šesti měsíců následného kontrolního období. Doba, po níž vakcína poskytovala ochranu, se lišila v závislosti na věku a trvala 6 měsíců u dětí a 2 roky u dospělých (viz následující tabulka). Explorační analýza naznačuje, že 2 dávky vakcíny jsou u dospělých stejně účinné jako dávky 3.

Tabulka: Ochrana před cholerou ve studii konané v Bangladéši (per-protocol analysis)

	Ochrana, % (95 % CI)	
	Dospělí a děti > 6 let	Děti ve věku 2 - 6 let
6 měsíců	<b>76</b> (30, 92)	<b>100</b>
1. rok	<b>76</b> (60, 85)	<b>44</b> (10, 65)
2. rok	<b>60</b> (36, 76)	<b>33</b> (-23, 64)

Ve druhém hodnocení, které se konalo v Peru a do nějž byli zařazeni vojenští rekruti, byla krátkodobá ochrana proti choleře po dvou dávkách vakcíny 85 % (95 % CI: 36, 97, per-protocol analysis). Ve třetí studii, která se konala ve volném terénu v Peru, se v průběhu prvního roku neprokázala žádná ochrana proti choleře. Po posilovací dávce, která byla podána 10 – 12 měsíců po základní imunizaci, byla ochrana v průběhu druhého roku 60,5 % (95 % CI: 28, 79).

Ochranná účinnost proti choleře byla hodnocena během dvou masových vakcinačních kampaní provedených v Mosambiku (prosinec 2003 – leden 2004) a v Zanzibaru (únor 2009 – květen 2010).

Ve studii případů a kontrol provedené během hromadné vakcinační kampaně v Mosambiku byla ochranná účinnost 2 dávek přípravku Dukoral 84 % (95% interval spolehlivosti: 43, 95, per-protocol analysis,  $p = 0,005$ ) pro iniciálních 5 měsíců sledování.

V longitudinální kohortové analýze provedené během hromadné vakcinační kampaně provedené v Zanzibaru byla ochranná účinnost po 2 dávkách přípravku Dukoral 79 % (95% interval spolehlivosti, 47, 92) pro období sledování 15 měsíců. Kromě přímé ochrany bylo prokázáno, že přípravek Dukoral poskytuje významnou nepřímou (skupinovou) ochranu v hodnocené sestavě.

Ochrana poskytovaná přípravkem Dukoral proti choleře nebyla zkoumána po opakovaném podání posilovacích dávek.

#### Imunogenicita

Nebyly stanoveny žádné imunologické koreláty ochrany proti choleře po perorální vakcinaci. Existuje slabá korelace mezi odpovědí protilátek v séru, včetně odpovědí protilátek s vibriocidní aktivitou, a ochranou. Ochrannou imunitu pravděpodobně zprostředkují lokálně vylučované intestinální IgA protilátky.

Vakcína vyvolala odpověď intestinálního antitoxinu IgA u 70 – 100 % očkovaných subjektů. Sérové vibriocidní protilátky proti bakteriálním složkám byly patrné u 35 – 55 % očkovaných subjektů a antitoxinové protilátky u 78 – 87 % očkovaných subjektů. Posilovací dávka vyvolala anamnestickou odpověď, která poukazovala na imunitní paměť. Trvání imunitní paměti se u dospělých odhaduje nejméně na dva roky.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Není relevantní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické zkoušky bezpečnosti nebyly u této vakcíny provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

- suspenze pro perorální roztok:

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Chlorid sodný

Voda pro injekci

- granule pro perorální roztok v sáčku:

Hydrogenuhličitan sodný  
Kyselina citrónová  
Uhličitan sodný  
Sodná sůl sacharinu  
Natrium-citrát Malinové aroma

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rozpuštění šumivého zrněného prášku ve vodě a přidání suspenze vakcíny se směs musí vypít do dvou hodin.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).  
Chraňte před mrazem.

Přípravek v neotevřené lahvičce a sáčku uchovávaný v zevní krabičce je stabilní při teplotě do 25°C po dobu 14 dnů. Na konci tohoto období by měl být tento přípravek buď použit, anebo zlikvidován.

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku naleznete v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

3 ml suspenze vakcíny se plní do lahviček (ze skla typu I). Lahvička je opatřena pryžovou zátkou (bromobutylová pryž) a šroubovacím víčkem.  
5,6 g šumivých granulí se plní do sáčků opatřených vnitřní polyesterovou/LD-polyetylenovou vrstvou a vnější aluminiovou/LD-polyetylenovou vrstvou.

Jedna dávka vakcíny se dodává jako jedna lahvička suspenze společně s jedním sáčkem šumivých granulí.

Velikosti balení: 1x 1 dávka, 2x 1 dávka, 20x 1 dávka  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Šumivé granule je třeba rozpustit v přibližně 150 ml studené vody a získat tak roztoku pufu. Lahvičku s vakcínou je třeba jemně protřepat a suspenze vakcíny se potom přidá k roztoku pufu a dobře se smísí, aby vznikla bezbarvá, mírně zakalená perorální suspenze.  
*Děti ve věku 2 až 6 let:* polovina roztoku pufu se vylije a zbývající část (přibližně 75 ml) se smísí s celým obsahem lahvičky vakcínou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Valneva Sweden AB  
S-105 21 Stockholm  
Švédsko  
+46 (0)8 735 1000  
[infodukoral@valneva.com](mailto:infodukoral@valneva.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/263/001-003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. dubna 2004  
Datum posledního prodloužení registrace: 25. března 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.