

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DUKORAL suspenze a šumivé granule pro přípravu perorální suspenze
Vakcína proti choleře (inaktivovaná, perorální)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (3 ml) suspenze vakcíny obsahuje:

– Celkem 1.25×10^{11} vibrií následujících kmenů:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba classicus (calore inactivatus)	31.25x10 ⁹ vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba El Tor (formaldehydo inactivatus)	31.25x10 ⁹ vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa classicus (calore inactivatus)	31.25x10 ⁹ vibrií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa classicus (formaldehydo inactivatus)	31.25x10 ⁹ vibrií*

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

* Počet vibrií před inaktivací.

Pomocné látky:

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného 2,0 mg, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného 9,4 mg, chlorid sodný 26 mg, hydrogenuhličitan sodný 3600 mg, bezvodý uhličitan sodný 400 mg, sodná sůl sacharinu 30 mg, citronan sodný 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 přípravu perorální suspenze.

Suspenze dodávána v lahvičce je bělavá. Šumivé granule dodávané v sáčku jsou bílé.

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

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 po šesti měsících u dětí od dvou do šesti let. Pro opakované podávání posilovacích dávek nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinnosti. Imunologické údaje ovšem ukazují, že pokud od poslední vakcinace uplynuly maximálně dva roky, měla by být podána jedna posilující dávka. Pokud od poslední vakcinace uplynula doba delší než dva roky, 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 vakcíny smísit s roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Hydrogenuhličitan sodný se dodává jako šumivé granule, který je třeba rozpustit ve sklenici studené vody (přibližně 150 ml). Suspenze vakcíny se poté smísí s roztokem hydrogenuhličitanu sodného 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 hodinu před podáním a hodinu po podání přípravku DUKORAL není povoleno.

Děti od dvou do šesti let věku: polovina roztoku hydrogenuhličitanu sodného se odlije a zbývající část (přibližně 75 ml) se smísí s celým obsahem vakcíny v lahvičce.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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

DUKORAL

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 vakcíny. 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, což je třeba brát v úvahu u pacientů dodržujících dietu s kontrolovaným obsahem sodíku.

Vakcína neposkytuje kompletní ochranu a 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 vakcíny 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 vakcinaci 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 vakcíny proti dětské obrně a antimalarik.

4.6 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.

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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), 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.

Infekční a parazitární onemocnění: 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

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování jsou velmi 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 působení

Vakcína obsahuje celé usmrcené bakterie *V. cholerae* O1 a rekombinantní netoxickou B subjednotku choleroxinu (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
Cholera				
Bangladéš	1985-88	3 dávky v 6týdenních intervalech	89 152 (2 - 65 let)	6 měsíců - 5 let
Peru, vojenská část	1994	2 dávky v intervalu 7 - 11 dní	1 563 (18 - 65 let)	5 měsíců
Peru, Pampy	1993-95	2 dávky v dvoutýdenním intervalu a jedna posilovací dávka podaná po roce	21 924 (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	76 (30, 92)	100
1. rok	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2. rok	60 (36, 76)	33 (-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).

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:

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Voda na injekci

Šumivé granule :

Hydrogenuhlíčitan sodný
Kyselina citrónová
Uhlíčitan sodný
Sodná sůl sacharinu
Citronan sodný
Malinová příchut'

6.2 Inkompatibility

Přípravek DUKORAL se smí mísit pouze s dodávaným šumivým zrněným práškem rozpuštěným ve vodě. Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími 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.

6.5 Druh obalu a velikost 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 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. Lahvičku s vakcínou je třeba protřepat a suspenze vakcíny se potom přidá k roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dobře se smísí, aby vznikl bezbarvý, mírně zakalený roztok.

Děti ve věku 2 – 6 let: polovina roztoku hydrogenuhličitanu sodného se vylije a zbývající část (přibližně 75 ml) se smísí s celým obsahem lahvičky s vakcínou.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Crucell Sweden AB
S-105 21 Stockholm
Švédsko

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: 25. březen 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.