

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dukoral suspenzia a šumivý granulát na perorálnu suspenziu
Vakcína proti cholere (inaktivovaná perorálna)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dávka suspenzie vakcíny (3 ml) obsahuje:

- Celkom $1,25 \times 10^{11}$ baktérií nasledujúcich línií:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klasický biotyp (inaktivované teplom)	31,25 x 10 ⁹ baktérií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotyp El Tor (inaktivované formaldehydom)	31,25 x 10 ⁹ baktérií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klasický biotyp (inaktivované teplom)	31,25 x 10 ⁹ baktérií*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klasický biotyp (inaktivované formaldehydom)	31,25 x 10 ⁹ baktérií*
- Rekombinantná podskupina B toxínu cholery (rCTB) 1 mg
(produkovaný v *V. cholerae* O1 Inaba, klasický biotyp línie 213.)

* Počet baktérií pred inaktiváciou.

Pomocné látky so známym účinkom:

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného 2,0 mg, dihydrát hydrogenufosforečnan sodného 9,4 mg, chlorid sodný 26 mg, hydrogenuhličitan sodný 3600 mg, bezvodý uhličitan sodný 400 mg, sacharín sodný 30 mg, citran sodný 6 mg.

Jedna dávka obsahuje približne 1,1 g sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Suspenzia a šumivý granulát na perorálnu suspenziu.

Belavá suspenzia balená vo fľaške. Biely šumivý granulát balený vo vreckách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dukoral je indikovaný na aktívnu imunizáciu proti ochoreniu spôsobenému *Vibrio cholerae* sérovar O1 u dospelých a detí od veku 2 rokov, ktorí majú navštíviť endemické/epidemické oblasti.

O použití Dukoralu sa má rozhodnúť na základe úradných odporúčaní s prihliadnutím na epidemiológiu a riziko nakazenia sa chorobou v rôznych zemepisných oblastiach a s ohľadom na rôzne podmienky cestovania.

Dukoral nedokáže nahradiť štandardné ochranné opatrenia. Pri hnačke sa musí aplikovať rehydratačná terapia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Primárna vakcinačná schéma

Štandardnú kúru primárnej vakcinácie Dukoralom proti cholere u dospelých a detí vo veku od 6 rokov tvoria 2 dávky. Deti vo veku od 2 do menej ako 6 rokov musia dostať 3 dávky. Dávky sa podávajú s odstupom najmenej jeden týždeň. Ak medzi dávkami uplynie viac ako 6 týždňov, kúra primárnej imunizácie sa musí začať odznova.

Imunizácia musí byť dokončená najmenej 1 týždeň pred možnou expozíciou *V. cholerae* O1.

Revakcinačná dávka

Na trvalú ochranu proti cholere sa odporúča jedna revakcinačná dávka do dvoch rokov pre dospelých a deti vo veku od 6 rokov, a do 6 mesiacov pre deti vo veku od 2 do 6 rokov. Neboli zisťované žiadne údaje o klinickej účinnosti opakovaných revakcinačných dávok. Imunologické údaje a údaje o trvaní ochrany však nasvedčujú, že ak od poslednej vakcinácie uplynuli najviac 2 roky pre dospelých a najviac 6 mesiacov pre deti vo veku od 2 do 6 rokov, má sa podať jedna revakcinačná dávka. Ak od poslednej vakcinácie uplynuli viac ako 2 roky (viac ako 6 mesiacov pre deti vo veku od 2 do 6 rokov), musí sa zopakovať primárna kúra.

Deti vo veku do 2 rokov

V štúdiách bezpečnosti a imunogenicity bol Dukoral podávaný deťom vo veku od 1 do 2 rokov, avšak v tejto vekovej skupine nebola študovaná účinnosť ochrany. Preto sa neodporúča používať Dukoral u detí vo veku do 2 rokov.

Ľudia vo vyššom veku

Existujú iba veľmi obmedzené údaje o ochrannom účinku vakcíny u osôb vo veku nad 65 rokov.

Spôsob podávania

Vakcína je určená na perorálne použitie. Pred požitím sa suspenzia vakcíny musí premiešať s tlmivým roztokom (roztok hydrogenuhličitanu sodného). Hydrogenuhličitan sodný sa dodáva ako šumivý granulát, ktorý sa musí rozpustiť v pohári studenej vody (pribl. 150 ml). Môže sa použiť chlórovaná voda. Suspenzia vakcíny sa následne rozmieša s tlmivým roztokom a do dvoch hodín sa vypije. Má sa vylúčiť príjem potravy a nápojov 1 hodinu pred a 1 hodinu po vakcinácii. Má sa vylúčiť perorálne podávanie iných liekov 1 hodinu pred a 1 hodinu po podaní Dukoralu.

Deti vo veku od 2 do 6 rokov. polovicu tlmivého roztoku vylejte a zvyšnú časť (pribl. 75 ml) zmiešajte s celým obsahom fľašky s vakcínou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. alebo formaldehyd.

Podávanie Dukoralu sa má odložiť u osôb trpiacich akútnym gastrointestinálnym ochorením alebo akútnym febrilným ochorením.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Žiadne klinické údaje o účinnosti ochrany Dukoralom pred cholerou po aplikovaní revakcinačných dávok nie sú k dispozícii.

Dukoral dodáva ochranu špecificky proti sérovaru *Vibrio cholerae* O1. Imunizácia nechráni proti sérovaru *V. cholerae* O139 ani proti iným druhom *Vibrio*.

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o imunogenicite a bezpečnosti vakcíny u osôb infikovaných HIV. Ochranná účinnosť vakcíny nebola študovaná. Imunizácia osôb infikovaných HIV môže spôsobiť dočasné zvýšenie vírusovej záťaže. U osôb v pokročilom štádiu ochorenia HIV Dukoral nemusí indukovať ochranné úrovne protilátok. Štúdiá účinnosti na populácii s vysokým výskytom HIV však preukázala podobnú ochranu, ako v iných populáciách.

Protilátková odpoveď očkovaných osôb s endogénnou alebo iatrogénnou imunosupresiou môže byť nedostatočná.

Pri výrobnom postupe sa používa formaldehyd a vo finálnom výrobku môže byť prítomný v stopových množstvách. U osôb so známou zvýšenou citlivosťou na formaldehyd je potrebná opatnosť.

Dukoral obsahuje približne 1,1 g sodíka v dávke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Vakcína neposkytuje úplnú ochranu. Dôležité je dodatočné dodržiavanie štandardných zásad ochrany proti cholere.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vakcína je labilná v kyslom prostredí. Potraviny a/alebo nápoje zvyšujú tvorbu žalúdočných kyselín a môžu oslabiť účinok vakcíny. Z toho vyplýva, že príjem potravy a nápojov sa má vylúčiť 1 hodinu pred a 1 hodinu po vakcinácii.

Má sa vylúčiť perorálne podávanie iných vakcín a liekov 1 hodinu pred a 1 hodinu po podaní Dukoralu.

Predbežné výsledky klinickej štúdie na obmedzenom počte dobrovoľníkov nepreukázali žiadne interakcie s protilátkami imunitnej odpovede na Dukoral pri podávaní živej perorálnej vakcíny (enterokapsuly) proti brušnému týfusu súčasne s Dukoralom. Imunitná odpoveď na živú vakcínu proti brušnému týfusu v tejto štúdii nebola skúmaná. Podobne bola súčasne s Dukoralom podávaná aj vakcína proti žltej zimnici, pričom žiadne interakcie s imunitnou odpoveďou na vakcínu proti žltej zimnici neboli zaznamenané. Imunitné odpovede na Dukoral neboli študované. Súčasne s Dukoralom neboli v klinických štúdiách podávané žiadne iné vakcíny ani lieky, a to ani perorálna vakcína proti detskej obrne a antimalariká.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o reprodukčnej toxicite zo skúšok na zvieratách. Po starostlivom zhodnotení prínosov a rizík možno vakcínu podávať počas gravidity a dojčiacim ženám, hoci žiadne špeciálne klinické štúdie venované tejto otázke neboli uskutočnené.

Počas kampane hromadného očkovania uskutočnenej v Zanzibare, 196 tehotných žien dostalo aspoň jednu dávku Dukoralu. Neboli zistené žiadne štatisticky významné dôkazy škodlivého účinku Dukoralu počas gravidity.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne dôkazy účinku na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť Dukoralu bola hodnotená v klinických skúškach, vrátane skúšok na dospelých i deťoch starších ako 2 roky, uskutočňovaných v endemických i neendemických krajinách výskytu cholery a enterotoxigenickej *Escherichia coli* (ETEC), ktorá produkuje tepelne labilný enterotoxín (LT). Pri klinických skúškach bolo podaných viac ako 94 000 dávok Dukoralu. Hodnotenie bezpečnosti bolo

u rôznych skúšok rôzne, s ohľadom na režim pozorovania, definíciu symptómov a čas následného zisťovania. Vo väčšine štúdií boli nežiaduce reakcie hodnotené pasívnym pozorovaním. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie, ako sú gastrointestinálne symptómy vrátane abdominálnych bolestí, hnačka, riedka stolica, nauzea a vracanie, sa v skupine dostávajúcej vakcínu i v skupine placebo vyskytovali s podobnou frekvenciou.

Klasifikácia frekvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé	Strata chuti alebo nechutenstvo
Veľmi zriedkavé	Dehydratácia

Poruchy nervového systému

Menej časté	Bolesti hlavy
Zriedkavé	Závrat
Veľmi zriedkavé	Ospalosť, nespavosť, mdloby, oslabené chuťové zmysly

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavé	Dýchacie symptómy (vrátane rinitídy a kašľa)
-----------	--

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté	Hnačka, abdominálne kŕče, bolesti brucha, bublanie v žalúdku/v bruchu (plyn), abdominálna nevoľnosť
Zriedkavé	Vracanie, nauzea
Veľmi zriedkavé	Bolesti hrdla, poruchy trávenia

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé	Potenie, exantém
-----------------	------------------

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé	Bolesti kĺbov
-----------------	---------------

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé	Horúčka, nevoľnosť
Veľmi zriedkavé	Únava, trasenie

Nežiaduce reakcie z postmarketingových pozorovaní

Dolu sú uvedené ďalšie nežiaduce reakcie hlásené na základe postmarketingových pozorovaní.

Infekcie a nákazy: Gastroenteritída

Poruchy krvi a lymfatického systému: Lymfadenitída

Poruchy nervového systému: Parestézia

Poruchy ciev: Hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: Dyspnoe, zvýšená tvorba hlienu

Poruchy gastrointestinálneho traktu: Plynatosť

Poruchy kože a podkožného tkaniva: Urtikária, angioedém, svrbenie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: Bolesti, syndróm podobný chrípke, asténia, mrazenie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Rozsah údajov o predávkovaní je limitovaný. Hlásené nežiaduce reakcie zodpovedajú reakciám pozorovaným pri odporúčanom dávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Bakteriálne vakcíny, ATC kód: J07A E01

Mechanizmus účinku:

Vakcína obsahuje usmrtené celé baktérie *V. cholerae* O1 a rekombinantnú netoxickú podskupinu B toxínu cholery (CTB). Súčasťou vakcíny sú bakteriálne línie sérotypov Inaba a Ogawa a biotypov El Tor a Klasický. Dukoral sa užíva perorálne s bikarbonátovým pufrom na ochranu protilátok pred žalúdočnou kyselinou. Vakcína pôsobí indukovaním protilátok proti bakteriálnym komponentom a CTB. Antibakteriálne intestinálne protilátky baktériám nedovolia zachytiť sa na stene čreva a tak zabránia kolonizácii *V. cholerae* O1. Antitoxínové intestinálne protilátky toxínu cholery nedovolia naviazať sa na mukózný povrch čreva a tak zabránia hnačkovým symptómom vyvolávaným toxínom.

Tepelne labilný toxín (LT) enterotoxigenickej *E. coli* (ETEC) sa podobá CTB z hľadiska štruktúry, funkčnosti a imunológie. Medzi týmito dvoma toxínmi existuje krížová imunologická reakcia.

Účinnosť proti cholere

Účinnosť proti cholere bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných klinických štúdiách uskutočnených v Bangladéši (endemický región) a v Peru (neendemický región). Počty prihlásených pacientov, dávkovacie schémy a obdobia následného zisťovania sa uvádzajú v nasledujúcej tabuľke.

Miesto štúdie	Rok	Dávkovacia schéma	Počet (vekové skupiny)	Následné zisťovanie
Cholera				
Bangladéš	1985-88	3 dávky s odstupom 6 týždňov	89,152 (2 – 65 rokov)	6 mesiacov – 5 rokov
Peru, vojaci	1994	2 dávky s odstupom 7 – 11 dní	1,563 (18 – 65 rokov)	5 mesiacov
Peru, Pampas	1993-95	2 dávky s odstupom 2 týždne s revakcinačnou dávkou o 1 rok neskôr	21,924 (2 – 65 rokov)	2 roky

V terénnej štúdii v Bangladéši dosiahla účinnosť ochrany Dukoralom u celkovej populácie 85 % (95 % CI: 56, 95, analýza na základe protokolov) počas prvých 6 mesiacov následného zisťovania. Dĺžka trvania vakcinačnej ochrany sa líšila v závislosti od veku, a pohybovala sa od 6 mesiacov u detí do 2 rokov u dospelých (pozri tabuľku dolu). Výskumná analýza nasvedčuje tomu, že 2 dávky vakcíny sú u dospelých rovnaké účinné ako 3 dávky.

Tabuľka: Účinnosť ochrany proti cholere v štúdií v Bangladéši (na základe analýzy protokolov)

	Účinnosť ochrany, % (95 % CI)	
	Dospelí a deti staršie ako 6 rokov	Deti od 2 do 6 rokov:
6 mesiacov	76 (30, 92)	100
1. rok	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2. rok	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

V druhej skúške uskutočnenej v Peru na brancoch dosiahla krátkodobá účinnosť ochrany proti cholere po 2 dávkach vakcíny 85 % (95 % CI: 36, 97, na základe analýzy protokolov). V tretej štúdií, terénnej skúške uskutočnenej v Peru, sa nepodarilo preukázať akúkoľvek účinnosť ochrany proti cholere počas prvého roka. Po podaní revakcinačnej dávky 10 – 12 mesiacov po primárnej imunizácii účinnosť ochrany počas druhého roka dosiahla 60,5 % (95 % CI: 28,79 %)

Účinnosť ochrany proti cholere bola hodnotená počas dvoch kampaní hromadného očkovania, uskutočnených v Mozambiku (december 2003 – január 2004) a v Zanzibare (február 2009 – máj 2010).

V štúdií prípadov a kontrol uskutočnenej počas kampane hromadného očkovania v Mozambiku, účinnosť ochrany 2 dávok Dukoralu bola 84 % (95 % IS: 43, 95, v analýze podľa protokolu; p=0,005) pre začiatočných 5 mesiacov kontrolných vyšetrení.

V longitudinálnej kohortnej analýze uskutočnenej počas kampane hromadného očkovania v Zanzibare, účinnosť ochrany po 2 dávkach Dukoralu bola 79 % (95 % IS, 47, 92) pre obdobie kontrolných vyšetrení v trvaní 15 mesiacov. Bolo preukázané, že za daných podmienok Dukoral poskytuje okrem priamej ochrany aj značnú nepriamu (skupinovú) ochranu.

Účinnosť ochrany Dukoralu proti cholere po opakovanej revakcinácii nebola študovaná.

Immunogenicita

Po perorálnej vakcinácii neboli zistené žiadne imunologické koreláty ochrany proti cholere. Existuje slabá korelácia medzi sérovými protilátkovými odpoveďami, vrátane vibriocidnej protilátkovej odpovede, a ochranou. Ochrannú imunitu pravdepodobne sprostredkujú lokálne produkované sekrečné protilátky triedy IgA v čreve.

Vakcína vyvolala reakciu črevného antitoxínu triedy IgA u 70 – 100 % očkovaných osôb. Sérové vibriocidálne protilátky proti bakteriálnym komponentom boli zaznamenané u 35 – 55 % očkovaných osôb a antitoxické protilátky u 78 – 87 % očkovaných osôb. Revakcinačná dávka vyvolala anamnesticкую odpoveď poukazujúcu na imúnnu pamäť. Odhaduje sa, že imunologická pamäť u dospelých pretrváva najmenej 2 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli uskutočnené žiadne predklinické skúšky bezpečnosti vakcíny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Suspenzia:

Dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogénfosforečnanu dvojsodného
Chlorid sodný
Voda na injekciu

Šumivý granulát:

Hydrogénuhličitan sodný
Kyselina citrónová
Bezvodý uhličitan sodný
Sacharín sodný
Citrát sodný
Malinová príchuť

6.2 Inkompatibility

Dukoral sa musí zmiešavať iba s dodaným šumivým granulátom rozpusteným vo vode. Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rozpustení šumivých granúl vo vode a pridaní suspenzie vakcíny sa musí zmes vypiť do 2 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Liek v neotvorenej fľaške a vrecku, uchovávaný vo vonkajšom obale, je stabilný pri teplotách do 25°C po dobu 14 dní. Na konci tohto obdobia treba liek použiť alebo zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Suspenzia vakcíny je naplnená v objeme 3 ml do fľašiek (sklo typu I) s gumovou zátkou (bromobutylový kaučuk) a uzáverom so závitom.
Šumivý granulát v množstve 5,6 g sa plní do vreciek s vnútornou vrstvou z polyesteru a polyetylénu nízkej hustoty a s vonkajšou vrstvou z hliníka a polyetylénu nízkej hustoty.

Každá dávka vakcíny sa dodáva s jedným vreckom šumivých granúl.

Veľkosti balení: 1 x 1 dávka, 2 x 1 dávka, 20 x 1 dávka
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Šumivý granulát sa musí rozpustiť približne v 150 ml studenej vody. Fľašku s vakcínou treba jemne pretrepať a suspenzia vakcíny sa potom pridá do tlmivého roztoku a dôkladne sa rozmieša, aby sa získal bezfarebný a mierne opalizujúci roztok.

Deti vo veku od 2 do 6 rokov. polovicu tlmivého roztoku vylejte a zvyšnú časť (pribl. 75 ml) zmiešajte s celým obsahom fľašky s vakcínou.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/263/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. marca 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Švédsko

Cobra BioPharma Matfors AB
Storjorden 2
SE-864 31 Matfors
Švédsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES v znení neskorších predpisov, vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Držiteľ tohto rozhodnutia o registrácii musí informovať Európsku Komisiu o plánoch, týkajúcich sa uvedenia lieku do obehu, ktorý bol povolený týmto rozhodnutím.

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

DUKORAL – balenie s 1 dávkou, balenie s 2 x 1 dávkou, balenie s 20 x 1 dávkou (vonkajšie puzdro)
(Vrátane „Blue Box“)

1. NÁZOV LIEKU

DUKORAL suspenzia a šumivý granulát na perorálnu suspenziu
Vakcína proti cholere (inaktivovaná perorálna)

2. LIEČIVÁ

Liečivá: 1 dávka obsahuje

- 31,25 x 10⁹ baktérií* každej z nasledujúcich línií *V. cholerae* O1: Inaba klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Inaba biotyp El Tor (inaktivovaný formaldehydom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný formaldehydom).
- Rekombinantná podskupina B toxínu cholery (rCTB) 1 mg.

*bakteriálny obsah pred inaktíváciou

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík. Ďalšie informácie – pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 ml suspenzie vo fľaške a 5,6 g šumivých granúl vo vrecku.

1 dávka

2 x 1 dávka

20 x 1 dávka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím zmiešajte vakcínu s tlmivým roztokom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/263/001 1 dávka
EU/1/03/263/002 2 x 1 dávka
EU/1/03/263/003 20 x 1 dávka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

DUKORAL

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

DUKORAL – balenie 20 x 1 dávka (vnútorný kartón pre 20 fľašiek s vakcínou)
(Bez „Blue Box“)

1. NÁZOV LIEKU

DUKORAL suspenzia
Vakcína proti cholere (inaktivovaná perorálna)

2. LIEČIVÁ

Liečivá: 1 dávka obsahuje

- 31,25 x 10⁹ baktérií* každej z nasledujúcich línií *V. cholerae* O1: Inaba klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Inaba biotyp El Tor (inaktivovaný formaldehydom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný formaldehydom).
- Rekombinantná podskupina B toxínu cholery (rCTB) 1 mg.

*bakteriálny obsah pred inaktíváciou

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík. Ďalšie informácie – pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 ml suspenzie vo fľaške.
20 x 1 dávka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím zmiešajte vakcínu s tlmivým roztokom.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/263/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

DUKORAL – balenie 20 x 1 dávka (vnútorný kartón pre 20 vreciek s hydrogénhličitanom sodným)
(Bez „Blue Box“)

1. NÁZOV LIEKU

Hydrogenuhličitan sodný
Šumivý granulát

2. LIEČIVÁ

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje sodík. Ďalšie informácie – pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 x 5,6 g

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na použitie s DUKORALOM.
Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP MM/RRRR

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO

ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/263/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
DUKORAL, etiketa fl'ašky 1 dávka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

DUKORAL suspenzia
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 dávka (3 ml)

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Hydrogenuhlčitan sodný 5,6 g vo vrecku

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Hydrogenuhlčitan sodný šumivý granulát
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na použitie s DUKORALOM.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP MM/RRRR

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5,6 g

6. INÉ

Valneva Sweden AB, Švédsko

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

DUKORAL, suspenzia a šumivý granulát na perorálnu suspenziu Vakcína proti cholere (inaktivovaná perorálna)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať túto vakcínu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Táto vakcína bola predpísaná iba vám. Nedávajte ju nikomu inému.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.
- Postarajte sa o to, aby sa vakcína zmiešala s tlmivým roztokom tak, ako je to opísané v tejto informácii. Pozri časť 3.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Dukoral a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dukoral
3. Ako užívať Dukoral
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dukoral
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dukoral a na čo sa používa

Dukoral je perorálna vakcína proti cholere, ktorá stimuluje imunologickú ochranu v črevách. Vakcína chráni dospelých a deti od veku 2 rokov proti cholere.

Dukoral spôsobuje to, že vaše telo začne produkovať svoju vlastnú ochranu pred cholerou. Po prijatí vakcíny vaše telo začne vytvárať látky, ktoré sa nazývajú protilátky a ktoré pôsobia proti baktériám cholery a toxínu, ktorý spôsobuje hnačku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dukoral

Neužívajte Dukoral:

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek vakcíny (uvedených v časti 6) alebo na formaldehyd.
- ak máte akútne žalúdočné ťažkosti alebo infekciu s horúčkou (vakcináciu je potrebné odložiť).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Dukoral, obráťte sa na svojho lekára

- ak užívate lekársku terapiu, ktorá má vplyv na imunitný systém
- ak máte ochorenie imunitného systému (vrátane AIDS).

Vakcína Vám môže zabezpečovať nižšiu úroveň ochrany ako ľuďom so zdravým imunitným systémom.

Vakcína nezabezpečuje úplnú ochranu a je dôležité dodržiavať dietetické a hygienické odporúčania na prevenciu hnačkových ochorení.

Deti

Nepodávajte túto vakcínu deťom mladším ako 2 roky, pretože nebol preskúmaný ochranný účinok v tejto skupine.

Iné lieky a Dukoral

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Neužívajte iné lieky v čase od 1 hodiny pred, do 1 hodiny po užití vakcíny.

Dukoral a jedlo a nápoje

Vylúčte príjem potravy a nápojov v čase od 1 hodiny pred, do 1 hodiny po vakcinácii.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať túto vakcínu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov:

Neexistujú žiadne dôvody predpokladať, že Dukoral bude mať vplyv na Vašu schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje.

Dukoral obsahuje sodík

Jedna dávka Dukoralu obsahuje približne 1,1 g sodíka. Vezmite prosím túto skutočnosť do úvahy, ak ste pacient na diéte, s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako užívať Dukoral

Vždy užívajte túto vakcínu presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Dospelí a deti vo veku od 6 rokov: Na primárnu vakcináciu sa podávajú 2 dávky perorálne (ústami), s odstupom aspoň 1 týždeň (maximálne 6 týždňov).

- Užite 1. dávku skôr ako 2 týždne pred odchodom na cestu.
- Užite 2. dávku najmenej 1 týždeň po 1. dávke a aspoň 1 týždeň pred cestou.

Ochranný účinok začína približne 1 týždeň po poslednej dávke.

Na trvalú ochranu sa odporúča revakcinácia do 2 rokov. Ak ste užili poslednú dávku vakcíny pred menej ako 2 rokmi, jedna dávka obnoví ochranný účinok. Ak od posledného užitia dávky vakcíny uplynuli viac ako 2 roky, musí sa zopakovať primárna vakcinácia (2 dávky).

Deti vo veku od 2 do 6 rokov: Na primárnu vakcináciu sa podávajú 3 dávky perorálne, s odstupom aspoň 1 týždeň (maximálne 6 týždňov). S vakcínou treba rozmiešať iba polovicu množstva tlmivého roztoku.

- Podajte dieťaťu 1. dávku skôr ako 3 týždne pred odchodom na cestu.
- Podajte dieťaťu 2. dávku najmenej 1 týždeň po 1. dávke.
- Podajte 3. dávku najmenej jeden týždeň po 2. dávke a najmenej jeden týždeň pred cestou.

Ochranný účinok začína približne 1 týždeň po poslednej dávke.

Na trvalú ochranu sa odporúča revakcinácia do 6 mesiacov. Ak od poslednej vakcinácie uplynulo menej ako 6 mesiacov, jedna dávka obnoví ochranný účinok. Ak od poslednej vakcinácie uplynulo viac ako 6 mesiacov, musí sa zopakovať primárna vakcinácia (3 dávky).

Vakcína je belavá suspenzia dodávaná v sklenenej fľaške s jednou dávkou. Každá dávka vakcíny sa dodáva s balením s jedným vreckom, ktoré obsahuje biely šumivý granulát hydrogénuhličitanu sodného. Granulát musí byť rozpustený v pohári studenej vody, a výsledný tlmivý roztok sa má zmiešať s vakcínou. Je dôležité použiť tlmivý roztok, pretože chráni vakcínu proti žalúdočnej kyseline. Vakcínu vypite do 2 hodín po zmiešaní s tlmivým roztokom.

Pokyny:



1. Na prípravu tlmivého roztoku rozpustíte šumivý granulát v pohári studenej vody (pribl. 150 ml).

Nepoužívajte žiadnu inú tekutinu.

Deti 2 - 6 rokov: vylejte polovicu tlmivého roztoku.



2. Fľašku s vakcínou pretrepte (1 fľaška = 1 dávka).



3. Pridajte vakcínu do tlmivého roztoku. Dôkladne premiešajte a vypite zmes. Vypite vakcínu do 2 hodín po zmiešaní s tlmivým roztokom. Vylúčte príjem potravy a nápojov v čase od 1 hodiny pred do 1 hodiny po vakcinácii.

Ak užijete viac Dukoralu, ako máte

Ak užijete dávky v kratšom čase ako jeden týždeň, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Keďže jedna fľaška Dukoralu obsahuje len jednu dávku, predávkovanie je nepravdepodobné.

Ak ste naraz užili viac ako jednu dávku, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete užiť Dukoral

Môžete užiť 2. dávku Dukoralu do 6 týždňov po 1. dávke (deti vo veku od 2 do 6 rokov musia užiť 3 dávky). Ak uplynulo viac ako 6 týždňov, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tejto vakcíny, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Dukoral môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Okamžite sa obráťte na svojho lekára ak sa u vás prejavujú nasledovné závažné vedľajšie účinky:

- ťažká hnačka so stratou vody
- závažné alergické reakcie spôsobujúce opuch tváre alebo hrdla a dýchavičnosť.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- hnačka, žalúdočné bolesti, žalúdočné kŕče, klokanie v žalúdku, nafúknutý žalúdok, žalúdočné plyny a celková žalúdočná nevoľnosť
- bolesti hlavy

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- horúčka
- celkový pocit nepohodlia, choroby, závraty
- nauzea (nevoľnosť), vracanie, strata chuti do jedla alebo nechutenstvo
- opuch a podráždenie v nose a kašeľ

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- vyrážky
- bolesť v krku, znížené vnímanie chuti
- únava/pocit unavenosti

- potenie, trasenie
- bolesti kĺbov
- nespavosť

Ďalšie vedľajšie účinky (neznáme z dostupných údajov)

- chrípkové príznaky, bolesti na hrudníku, triaška, celková bolesť, slabosť
- žihľavka, svrbenie
- opuch lymfatických uzlín
- znecitlivenie alebo pocit mravčenia
- vysoký krvný tlak

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dukoral

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Liek v neotvorenej fľaške a vrecku, uchovávaný vo vonkajšom obale, je stabilný pri teplotách do 25 °C po dobu 14 dní. Na konci tohto obdobia treba liek použiť alebo zlikvidovať.

Vakcínu vypite do 2 hodín po zmiešaní s roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dukoral obsahuje

- Liečivá sú:
31,25 x 10⁹ baktérií* každej z nasledujúcich línií *V. cholerae* O1: Inaba klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Inaba biotyp El Tor (inaktivovaný formaldehydom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný teplom), Ogawa klasický biotyp (inaktivovaný formaldehydom).
Rekombinantná podskupina B toxínu cholery (rCTB) 1 mg.
*bakteriálny obsah pred inaktíváciou
- Ďalšie zložky suspenzie vakcíny sú dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný a voda na injekciu.
- Šumivý granulát obsahuje hydrogénuhličitan sodný, kyselinu citrónovú, uhličitan sodný, sacharín sodný, natriumcitrát a malinovú príchuť.

Ako vyzerá Dukoral a obsah balenia

Dukoral má formu suspenzie a šumivého granulátu na perorálnu suspenziu. Vakcína je belavá suspenzia balená vo fľaške. Šumivý granulát je bielej farby s malinovou príchuťou, balený vo vreckách.

Dukoral sa dodáva v baleniach po 1, 2 a 20 dávkach. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Švédsko.

infodukoral@valneva.com

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

Táto informácia pre používateľa je k dispozícii vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.