

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dukoral suspenzija i šumeći prašak za oralnu suspenziju
cjepivo protiv kolere (inaktivirano, oralno)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (3 ml) suspenzije cjepiva sadrži:

- ukupno $1,25 \times 10^{11}$ bakterija sljedećih sojeva:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klasični biotip (inaktiviran toplotom)	31,25x10 ⁹ bakterija*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotip El Tor (inaktiviran formalinom)	31,25x10 ⁹ bakterija*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klasični biotip (inaktiviran toplotom)	31,25x10 ⁹ bakterija*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klasični biotip (inaktiviran formalinom)	31,25x10 ⁹ bakterija*
- rekombinantnu B podjedinicu toksina kolere (rCTB) 1 mg
(proizvedenu u bakteriji *V. cholerae* O1 Inaba, klasični biotip soja 213.)

* broj bakterija prije inaktivacije

Pomoćne tvari:

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat 2,0 mg, natrijev hidrogenfosfat dihidrat 9,4 mg, natrijev klorid 26 mg, natrijev hidrogenkarbonat 3600 mg, bezvodni natrijev karbonat 400 mg, saharinnatrij 30 mg, natrijev citrat 6 mg.

Jedna doza sadrži približno 1,1 g natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija i šumeći prašak za oralnu suspenziju:

- Suspenzija za oralnu suspenziju
- Prašak za oralnu suspenziju u vrećici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dukoral je indiciran za aktivnu imunizaciju protiv bolesti uzrokovane bakterijom *Vibrio cholerae* serogrupe O1 kod odraslih i djece u dobi od navršene 2 godine nadalje, koji namjeravaju putovati u endemska/epidemijska područja.

Primjenu Dukorala treba odrediti na osnovi službenih preporuka, uzevši pritom u obzir različitu epidemiološku situaciju i rizik od obolijevanja u različitim geografskim područjima i uvjetima putovanja.

Dukoral ne smije zamijeniti standardne mjere zaštite. U slučaju pojave proljeva, potrebno je poduzeti mjere za rehidraciju organizma.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Program primarnog cijepljenja

Standardno primarno cijepljenje Dukoralom protiv kolere kod odraslih i djece u dobi od navršenih 6 godina nadalje, provodi se s 2 doze cjepiva. Djeca u dobi od 2 do ispod 6 godina trebaju dobiti 3 doze. Razmak između doza treba biti najmanje tjedan dana. Ukoliko između primjene pojedine doze cjepiva protekne više od 6 tjedana, treba ponovno započeti program primarne imunizacije.

Imunizaciju treba završiti najmanje tjedan dana prije potencijalnog izlaganja bakteriji *V. cholerae* O1.

Docjepljivanje (booster doza)

Za neprekidnu zaštitu od kolere preporučuje se primjena po jedne doze docjepljivanja (booster) unutar 2 godine za odrasle i djecu u dobi od navršenih 6 godina nadalje, a unutar 6 mjeseci za djecu u dobi od 2 do 6 godina. Nema podataka o kliničkoj djelotvornosti ponavljanih primjena booster doza. Međutim, imunološki podaci i podaci o trajanju zaštite pokazuju da treba dati samo jednu dodatnu dozu ukoliko je proteklo do 2 godine od zadnje primjene cjepiva za odrasle i do 6 mjeseci za djecu u dobi od 2 do 6 godina. Ukoliko je od posljednjeg cijepljenja prošlo više od 2 godine (više od 6 mjeseci za djecu u dobi od 2 do 6 godina), potrebno je ponoviti primarno cijepljenje.

Djeca mlađa od 2 godine

Sigurnost i imunogenost Dukorala ispitani su u djece u dobi između 1 i 2 godine, ali nisu provedena ispitivanja zaštitne djelotvornosti u toj dobnoj skupini. Zbog toga se ne preporučuje primjena cjepiva Dukoral u djece mlađe od 2 godine.

Stariji

Podaci o zaštitnoj djelotvornosti cjepiva vrlo su ograničeni za osobe od 65 godina i starije.

Način primjene

Cjepivo je namijenjeno za peroralnu primjenu. Prije ingestije suspenziju treba pomiješati s puferskom otopinom (natrijeva hidrogenkarbonata). Natrijev hidrogenkarbonat dolazi u obliku šumećeg praha koji treba otopiti u čaši hladne vode (približno 150 ml). Može se koristiti klorirana voda. Suspenziju treba zatim pomiješati s puferskom otopinom i popiti unutar 2 sata. Uzimanje hrane i pića treba izbjegavati 1 sat prije i 1 sat nakon primjene cjepiva. Peroralnu primjenu drugih lijekova treba izbjegavati 1 sat prije i 1 sat nakon uzimanja Dukorala.

Djeca u dobi od 2 do 6 godina: odlije se pola količine puferske otopine, a preostali dio (oko 75 ml) se pomiješa s cjelokupnim sadržajem iz bočice.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili formaldehid.

Primjenu Dukorala treba odgoditi u osoba koje imaju akutnu gastrointestinalnu bolest ili akutnu febrilnu bolest.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Nema kliničkih podataka o zaštitnoj djelotvornosti Dukorala protiv kolere nakon primjene booster doze.

Dukoral stvara specifičnu zaštitu od serogrupe O1 *Vibrio cholerae*. Imunizacijom se ne postiže zaštita od serogrupe O139 *V. cholerae* ili drugih vrsta roda *Vibrio*.

Malo je podataka o imunogenosti i sigurnosti cjepiva u osoba zaraženih HIV-om. Nisu provedena ispitivanja zaštitne djelotvornosti cjepiva. Imunizacija osoba zaraženih HIV-om može dovesti do prolaznih povećanja količine virusa u krvi. Kod osoba s uznapredovanim stadijem HIV bolesti može izostati stvaranje zaštitne razine protutijela nakon primjene Dukorala. Ipak, ispitivanje učinkovitosti u populaciji s visokom prevalencijom HIV-a pokazalo je sličnu zaštitu kao i kod drugih populacija.

Odgovor protutijela kod cijepljenika s endogenom ili jatrogenom imunosupresijom može biti nedovoljan.

Formaldehid se koristi u tijeku proizvodnog procesa te se njegove količine u tragovima mogu naći u gotovom cjepivu. Potreban je oprez kod osoba s poznatom preosjetljivošću na formaldehid.

Dukoral sadrži oko 1,1 g natrija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Cjepivo ne osigurava potpunu zaštitu te je važno dodatno provoditi standardne mjere zaštite protiv kolere.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepivo je osjetljivo na kiselinu. Hrana i/ili piće povećat će stvaranje želučane kiseline, što može umanjiti učinak cjepiva. Posljedično, potrebno je izbjegavati uzimanje hrane i pića 1 sat prije i 1 sat nakon cijepljenja.

Peroralnu primjenu drugih cjepiva i lijekova treba izbjegavati 1 sat prije i 1 sat nakon primjene Dukorala.

Preliminarni rezultati kliničkog ispitivanja provedenog na ograničenom broju dobrovoljaca pokazali su da istodobna primjena cjepiva Dukoral i živog peroralnog cjepiva (enterokapsule) protiv tifusa ne utječe na stvaranje protutijela na Dukoral. U ovom ispitivanju nije ispitivan imunološki odgovor na živo cjepivo protiv tifusa. Slično tome, nakon istodobne primjene cjepiva protiv žute groznice i Dukorala nije uočena interakcija s imunološkim odgovorom na cjepivo protiv žute groznice. Nisu ispitivani imunološki odgovori na Dukoral. U kliničkim ispitivanjima nije ispitana istodobna primjena Dukorala s drugim cjepivima/lijekovima, uključujući peroralno cjepivo protiv poliomijelitisa i lijekove protiv malarije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema podataka o reproduktivnoj toksičnosti kod životinja. Nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika moguća je primjena cjepiva u trudnica i žena koje doje, iako u vezi s tim nisu provedena specifična klinička ispitivanja.

Tijekom kampanje masovnog cijepljenja provedene u Zanzibaru, 196 trudnica primilo je najmanje jednu dozu Dukorala. Nije bilo statistički značajnih dokaza o štetnom učinku izlaganja Dukoralu tijekom trudnoće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sigurnost primjene Dukorala procijenjena je u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala i odrasle i djecu u dobi od navršene 2 godine nadalje, provedenim u zemljama poznatim po endemskoj ili neendemskoj pojavi kolere i enterotoksične bakterije *Escherichia coli* (ETEC) koja proizvodi

termolabilan enterotoksin (LT). Tijekom kliničkih ispitivanja primijenjeno je više od 94 000 doza Dukorala. Procjena sigurnosti razlikovala se u pojedinim ispitivanjima s obzirom na metodu praćenja, definiciju simptoma i vrijeme praćenja. U većini ispitivanja pasivno su praćeni štetni događaji. Najčešće prijavljivane nuspojave kao što su gastrointestinalni simptomi, uključujući bol u abdomenu, proljev, mekanu stolicu, mučninu i povraćanje, pojavljivale su se sa sličnom učestalošću kod ispitanika koji su dobivali cjepivo i onih na placebo.

Klasifikacija učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko gubitak /ili smanjenje apetita

Vrlo rijetko dehidracija

Poremećaji živčanog sustava

Manje često glavobolja

Rijetko omaglica

Vrlo rijetko omamljenost, nesanica, gubitak svijesti, smanjen osjet okusa

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko respiratorni simptomi (uključujući rinitis i kašalj)

Poremećaji probavnog sustava

Manje često proljev, grčevi u abdomenu, bol u abdomenu, kruljenje u želucu/abdomenu (plinovi), nelagoda u abdomenu

Rijetko povraćanje, mučnina

Vrlo rijetko grlobolja, dispepsija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko znojenje, osip

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko bol u zglobovima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko vrućica, malaksalost

Vrlo rijetko umor, drhtanje

Nuspojave iz postmarketinškog praćenja

Niže su navedene dodatne nuspojave prijavljene tijekom post marketinških praćenja.

Infekcije i infestacije: gastroenteritis

Poremećaji krvi i limfnog sustava: limfadenitis

Poremećaji živčanog sustava: parestezije

Krvožilni poremećaji: hipertenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja: dispneja, povećano stvaranje iskašljaja

Poremećaji probavnog sustava: flatulencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: urtikarija, angioedem, svrbež

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: bol, sindrom nalik gripi, astenija, zimica

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju su ograničeni. Prijavljene nuspojave u skladu su s onima uočenima nakon primjene preporučenih doza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: bakterijska cjepiva, ATK oznaka: J07AE01

Mehanizam djelovanja

Cjepivo sadrži mrtve cijele bakterije *V. cholerae* O1 i rekombinantnu netoksičnu B podjedinicu toksina kolere (CTB). U cjepivo su uključeni bakterijski sojevi serotipova Inaba i Ogawa kao i biotip El Tor i klasični biotipovi. Dukoral se uzima peroralno s bikarbonatnim puferom koji štiti antigene od želučane kiseline. Cjepivo djeluje tako da inducira stvaranje protutijela na bakterijske komponente i CTB. Antibakterijska protutijela u crijevima sprječavaju bakterije da se pričvrste na stijenku crijeva i tako ometaju kolonizaciju *V. cholerae* O1. Antitoksična protutijela u crijevima sprječavaju vezanje toksina kolere na površinu sluznice crijeva i tako sprječavaju proljev prouzročen toksinom.

Termolabilan toksin (LT) enterotoksične *E. coli* (ETEC) je strukturno, funkcionalno i imunološki sličan CTB-u. Ta dva toksina imunološki križno reagiraju.

Djelotvornost protiv kolere

Djelotvornost protiv kolere ispitana je u tri randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana klinička ispitivanja provedena u Bangladešu (endemska regija) i u Peruu (neendemska regija). Broj bolesnika uključenih u ispitivanje, režim doziranja i trajanje praćenja prikazani su u sljedećoj tablici.

Mjesto ispitivanja	Godina	Režim doziranja	Broj ispitanika (dobne skupine)	Praćenje
Kolera				
Bangladeš	1985-88	3 doze u razmacima od 6 tjedana	89.152 (2-65 godina)	6 mjeseci - 5 godina
Peru, vojska	1994	2 doze u razmaku od 7-11 dana	1.563 (18-65 godina)	5 mjeseci
Peru, Pampas	1993-95	2 doze u razmaku od 2 tjedna uz booster dozu nakon godinu dana	21.924 (2-65 godina)	2 godine

Tijekom terenskog ispitivanja provedenog u Bangladešu zabilježena je 85%-tna zaštitna djelotvornost Dukorala u sveukupnoj populaciji (95%CI: 56, 95, analiza po protokolu) u prvih 6 mjeseci praćenja. Trajanje zaštite cjepivom razlikovalo se prema dobi te je u djece iznosilo 6 mjeseci, a u odraslih 2 godine (vidjeti tablicu u nastavku). Rezultati eksploratorne analize upućuju na jednaku učinkovitost nakon primjene 2 i 3 doze cjepiva u odraslih.

Tablica: Zaštitna djelotvornost protiv kolere u ispitivanju u Bangladešu (analiza po protokolu)

Zaštitna djelotvornost, % (95% CI)	
Odrasli i djeca >6 godina	Djeca 2-6 godina

6 mjeseci	76 (30, 92)	100
1. godina	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2. godina	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

U drugom ispitivanju, koje je uključivalo vojne regrute u Peruu, kratkotrajna zaštitna djelotvornost protiv kolere nakon primjene 2 doze cjepiva iznosila je 85% (95% CI: 36, 97, analiza po protokolu). Treće terensko ispitivanje, provedeno u Peruu, nije uspjelo pokazati zaštitnu djelotvornost protiv kolere tijekom prve godine. Primjena doze docjepljivanja 10-12 mjeseci nakon primarne imunizacije rezultirala je zaštitnom djelotvornosti od 60,5% tijekom druge godine (95% CI: 28,79).

Zaštitna učinkovitost protiv kolere procijenjena je tijekom dvije kampanje masovnog cijepljenja provedene u Mozambiku (prosinac 2003. – siječanj 2004.) i Zanzibaru (veljača 2009. – svibanj 2010.).

U „case-control“ ispitivanju (istraživanju parova) provedenom tijekom kampanje masovnog cijepljenja u Mozambiku, zaštitna učinkovitost 2 doze Dukorala bila je 84% (95% CI: 43, 95, analiza po protokolu; $p=0,005$) u početnih 5 mjeseci praćenja.

U longitudinalnoj kohortnoj analizi provedenoj tijekom kampanje masovnog cijepljenja u Zanzibaru, zaštitna učinkovitost nakon 2 doze Dukorala bila je 79% (95% CI, 47, 92) u 15-mjesečnom razdoblju praćenja. Povrh izravne zaštite, pokazalo se da je Dukoral pružio značajnu neizravnu (kolektivnu) zaštitu u ispitanom okruženju.

Zaštitna djelotvornost Dukorala protiv kolere nakon ponovljenog booster cijepljenja nije ispitivana.

Imunogenost

Nije utvrđena imunološka korelacija zaštite od kolere nakon oralne primjene cjepiva. Postoji slaba korelacija između stvaranja protutijela u serumu, uključujući vibriocidna protutijela, i zaštite. Lokalno stvorena sekretorna IgA protutijela u crijevima vjerojatno posreduju pri razvoju zaštitnog imuniteta.

Cjepivo je potaklo stvaranje antitoksina IgA u crijevima kod 70-100% cijepljenih ispitanika. Vibriocidna protutijela u serumu protiv bakterijskih komponenti nađena su u 35-55% cijepljenih ispitanika, a antitoksična protutijela u 78-87% cijepljenih ispitanika. Doza docjepljivanja dovela je do anamnestičkog odgovora koji je indikativan za imunološku memoriju. Procijenjeno je da imunološka memorija u odraslih osoba traje najmanje 2 godine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije provedeno pretkliničko ispitivanje sigurnosti ovog cjepiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- suspenzija za oralnu suspenziju:

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
voda za injekcije

- prašak za oralnu suspenziju u vrećici:

natrijev hidrogenkarbonat
citratna kiselina
natrijev karbonat, bezvodni
saharinnatrij
natrijev citrat
aroma maline

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otapanja šumećeg praha u vodi i dodavanja suspenzije cjepiva, dobivenu mješavinu treba popiti u roku od 2 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

Lijek u neotvorenoj bočici i vrećici, čuvan u vanjskoj kutiji, stabilan je pri temperaturama do 25°C u razdoblju od 14 dana. Na kraju tog razdoblja lijek treba primijeniti ili baciti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Suspenzija cjepiva puni se u volumenu od 3 ml u bočice (staklo tip I) s gumenim čepom (bromobutil guma) i zatvaračem s navojem.

Šumeći prašak pakirane su u količini od 5,6 g u vrećice s unutarnjim slojem od poliestera/LD-polietilena i vanjskim slojem od aluminijske folije/LD-polietilena.

Svaka doza cjepiva dolazi u obliku jedne bočice suspenzije s jednom vrećicom šumećeg praha.

Veličina pakiranja: 1x1 doza, 2x1 doza, 20x1 doza
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Šumeći prašak treba otopiti u približno 150 ml hladne vode da bi se dobila puferska otopina. Bočicu s cjepivom treba nježno protresti i zatim se suspenzija cjepiva dodaje puferskoj otopini i dobro promiješa da bi se dobila bezbojna, blago opalescentna oralna suspenzija.

Djeca u dobi od 2 do 6 godina: pola količine puferske otopine se odlije, a preostali se dio (oko 75 ml) pomiješa s cjelokupnim sadržajem bočice s cjepivom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valneva Sweden AB

S-105 21 Stockholm
Švedska
+46 (0)8 735 1000
infodukoral@valneva.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/263/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. travnja 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. ožujka 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

Valneva Sweden AB
Gunnar Asplunds allé 16
SE-171 69 Solna
Švedska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Valneva Sweden AB
Gunnar Asplunds allé 16
SE-171 69 Solna
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Nositelj ovog odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora informirati Europsku komisiju o marketinškim planovima za lijek koji je odobren ovom odlukom.

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

DUKORAL – pakiranje s 1 dozom, pakiranje s 2x1 dozom, pakiranje s 20x1 dozom (vanjski omot)

1. NAZIV LIJEKA

DUKORAL suspenzija i šumeći prašak za oralnu suspenziju
Cjepivo protiv kolere (inaktivirano, oralno)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Djelatne tvari: 1 doza sadrži

- 31,25x10⁹ bakterija* svakog od sljedećih sojeva bakterije *V. cholerae* O1: Inaba klasični biotip (inaktiviran toplotom), Inaba El Tor biotip (inaktiviran formalinom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran toplotom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran formalinom).
- rekombinantnu B podjedinicu toksina kolere (rCTB) 1 mg.

*broj bakterija prije inaktivacije

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 ml suspenzije u bočici i 5,6 g šumećeg praška u vrećici.

1 doza

2x1 doza

20x1 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Suspenziju pomiješajte s puferskom otopinom prije nego što je popijete.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/263/001 1 doza
EU/1/03/263/002 2x1 doza
EU/1/03/263/003 20x1 doza

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

DUKORAL

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**DUKORAL – pakiranje s 20x1 dozom (unutarnja kutija za 20 bočica cjepiva)****1. NAZIV LIJEKA**

DUKORAL suspenzija
Cjepivo protiv kolere (inaktivirano, oralno)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Djelatne tvari: 1 doza sadrži

- 31,25x10⁹ bakterija* svakog od sljedećih sojeva bakterije *V. cholerae* O1: Inaba klasični biotip (inaktiviran toplotom), Inaba El Tor biotip (inaktiviran formalinom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran toplotom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran formalinom).
- rekombinantnu B podjedinicu toksina kolere (rCTB) 1 mg.

*broj bakterija prije inaktivacije

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 ml suspenzije u bočici.
20x1 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Suspenziju pomiješajte s puferskom otopinom prije nego što je popijete.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/263/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

DUKORAL – pakiranje s 20x1 dozom (unutarnja kutija za 20 vrećica natrijeva hidrogenkarbonata)

1. NAZIV LIJEKA

Natrijev hidrogenkarbonat
Šumeći prašak

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

20 x 5,6 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Mora se primjenjivati uz DUKORAL.
Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/03/263/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

DUKORAL, naljepnica bočice s 1 dozom

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

DUKORAL suspenzija
Kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (3 ml)

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Natrijev hidrogenkarbonat 5,6 g, vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Natrijev hidrogenkarbonat, šumeći prašak
Kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Mora se primjenjivati uz DUKORAL.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP MM/GGGG

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5,6 g

6. DRUGO

Valneva Sweden AB, Švedska

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DUKORAL suspenzija i šumeći prašak za oralnu suspenziju cjepivo protiv kolere (inaktivirano, oralno)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Promiješajte cjepivo s puferskom otopinom kao što je opisano u ovoj uputi. Pogledajte dio 3.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dukoral i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dukoral
3. Kako primjenjivati Dukoral
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dukoral
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dukoral i za što se koristi

Dukoral je cjepivo protiv kolere za primjenu kroz usta koje stimulira imunološku obranu u crijevima. Cjepivo štiti odrasle i djecu u dobi od navršene 2 godine nadalje od kolere.

Dukoral potiče Vaše tijelo da stvara vlastitu zaštitu protiv kolere. Nakon dobivanja cjepiva, Vaše tijelo stvorit će tvari koje nazivamo protutijela, koje se bore protiv bakterija kolere i toksina koji uzrokuje proljev.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Dukoral

Nemojte primjenjivati Dukoral

- ako ste alergični na bilo koji sastojak cjepiva ili na formaldehid.
- ako imate akutni želučani poremećaj ili infekciju s vrućicom (cijepljenje treba odgoditi).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Dukoral

- ako ste na liječenju koje utječe na imunološki sustav
- ako imate bolest imunološkog sustava (uključujući zarazu HIV-om).

Cjepivo Vam u tom slučaju može pružiti manju razinu zaštite nego osobama sa zdravim imunološkim sustavom.

Cjepivo ne pruža potpunu zaštitu, stoga je važno pridržavati se savjeta o prehrani i higijeni kako bi se izbjegle bolesti s proljevom.

Djeca

Nemojte davati ovo cjepivo djeci mlađoj od 2 godine jer zaštita nije ispitana u toj skupini.

Drugi lijekovi i Dukoral

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati druge lijekove počevši 1 sat prije do 1 sat nakon uzimanja cjepiva.

Dukoral s hranom i pićem

Izbjegavajte uzimanje hrane i pića počevši 1 sat prije do 1 sat nakon cijepljenja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete ili dojite, obratite se svom liječniku prije nego uzmete cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne postoji razlog za sumnju da Dukoral utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Dukoral sadrži natrij

Dukoral sadrži oko 1,1 g natrija po dozi. O tome trebate voditi računa ako ste na dijeti s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Dukoral

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Odrasli i djeca u dobi od navršених 6 godina nadalje: primarno cijepljenje je 2 doze uzete peroralno (na usta) u razmaku od najmanje 1 tjedna (do 6 tjedana).

- Uzmite 1. dozu ne kasnije od 2 tjedna prije Vašeg odlaska na putovanje.
- Uzmite 2. dozu najmanje 1 tjedan nakon 1. doze i najmanje 1 tjedan prije Vašeg putovanja.

Potrebno je otprilike 1 tjedan nakon posljednje doze za početak zaštite.

Za neprekidnu zaštitu, preporučuje se docjepljivanje unutar 2 godine. Ako ste primili posljednju dozu cjepiva prije manje od 2 godine, jedna doza obnovit će Vašu zaštitu. Ako je od posljednje doze cjepiva prošlo više od 2 godine, potrebno je ponoviti primarno cijepljenje (2 doze).

Djeca u dobi od 2 do 6 godina: primarno cijepljenje su 3 doze uzete peroralno (na usta) u razmaku od najmanje 1 tjedna (do 6 tjedana). S cjepivom treba pomiješati samo pola količine puferske otopine.

- Dajte djetetu 1. dozu ne kasnije od 3 tjedana prije odlaska na putovanje.
- Dajte djetetu 2. dozu najmanje 1 tjedan nakon 1. doze.
- Dajte 3. dozu najmanje 1 tjedan nakon 2. doze i najmanje 1 tjedan prije vašeg putovanja.

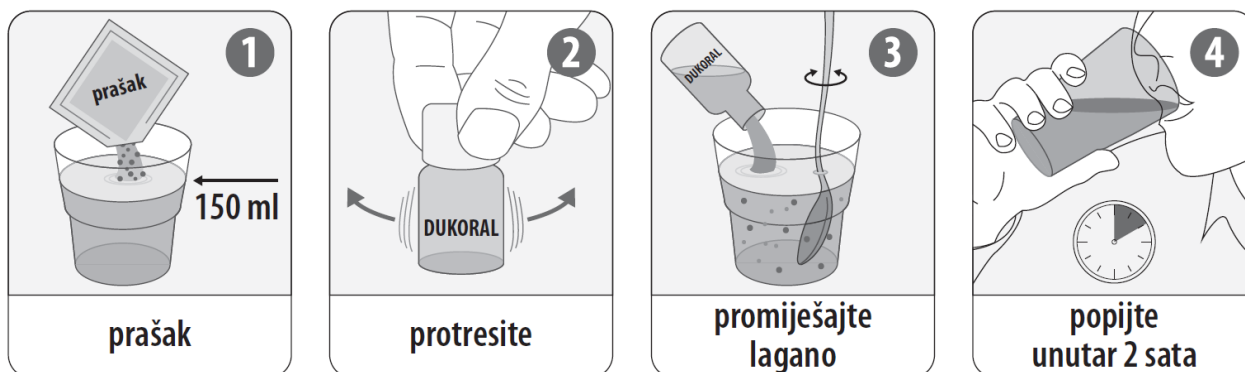
Potrebno je otprilike 1 tjedan nakon posljednje doze za početak zaštite.

Za neprekidnu zaštitu preporučuje se docjepljivanje unutar 6 mjeseci. Ako je prošlo manje od 6 mjeseci od posljednjeg cijepljenja, jedna doza obnovit će zaštitu. Ako je od posljednjeg cijepljenja prošlo više od 6 mjeseci, potrebno je ponoviti primarno cijepljenje (3 doze).

Suspenzija koja dolazi u jednodoznoj staklenoj bočici jest bjelkasta suspenzija. Jedna bočica dolazi uz jednu vrećicu koja sadrži bijeli šumeći prašak natrijeva hidrogenkarbonata. Šumeći prašak treba otopiti u čaši hladne vode, a dobivenu pufersku otopinu treba pomiješati sa suspenzijom. Važna je primjena puferske otopine jer štiti cjepivo od želučane kiseline.

Cjelokupnu mješavinu popijte unutar 2 sata nakon miješanja s puferskom otopinom.

Upute za uporabu:



1. Za pripremu puferske otopine otopite šumeći prašak u čaši hladne vode (približno 150 ml) laganim miješanjem.
Nemojte koristiti druge tekućine.
Za djecu u dobi od 2 do 6 godina: odlijte pola količine puferske otopine.
2. Protresite bočicu suspenzije Dukoral® (1 bočica = 1 doza).
3. Ulijte sadržaj bočice sa suspenzijom Dukoral® u čašu s puferskom otopinom (pogledajte korak 1). Promiješajte laganim miješanjem.
4. Popijte cijelu mješavinu unutar 2 sata. Uzimanje hrane i pića treba izbjegavati 1 sat prije i 1 sat nakon što popijete mješavinu.

Ako uzmete više Dukorala nego što ste trebali

Ako uzmete doze s razmakom manjim od tjedan dana, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Budući da jedna bočica Dukorala sadrži samo jednu dozu, predoziranje nije vjerojatno.

Ako ste uzeli više od jedne doze odjednom, molimo obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili uzeti Dukoral

Možete uzeti 2. dozu Dukorala do 6 tjedana nakon 1. doze (djeca u dobi od 2 do 6 godina trebaju uzeti 3 doze). Ako je proteklo više od 6 tjedana, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Dukoral može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako imate sljedeće ozbiljne nuspojave:

- teški proljev s gubitkom vode iz tijela
- tešku alergijsku reakciju koja prouzroči oticanje lica ili grla te nedostatak zraka

Druge nuspojave:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi)

- proljev, bol u trbuhu, grčevi u trbuhu, kruljenje u želucu, nadutost u trbuhu, plinovi i opća nelagoda u trbuhu,
- glavobolja.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 ljudi)

- vrućica
- opće loše stanje, omaglica
- mučnina, povraćanje, gubitak /ili smanjenje apetita
- oticanje i nadraženost u nosu, kašalj.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 ljudi)

- osip
- grlobolja, smanjen osjet okusa
- izmorenost/osjećaj umora
- znojenje, drhtanje
- bol u zglobovima
- poteškoće spavanja

Druge nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- simptomi nalik gripi, dišni simptomi, zimica, opći bolovi, slabost
- koprivnjača, svrbež
- oticanje limfnih žlijezda
- utrnulost ili trnci i mravinjanje
- visoki krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dukoral

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Dukoral se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP (= Rok valjanosti) . Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Lijek u neotvorenoj bočici i vrećici, čuvan u vanjskoj kutiji, stabilan je pri temperaturama do 25°C u razdoblju od 14 dana. Na kraju tog razdoblja lijek treba primijeniti ili baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dukoral sadrži

- Djelatne tvari su:
31,25x10⁹ bakterija* svakog od sljedećih sojeva bakterije *V. cholerae* O1: Inaba klasični biotip (inaktiviran toplotom), Inaba El Tor biotip (inaktiviran formalinom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran toplotom), Ogawa klasični biotip (inaktiviran formalinom).
Rekombinantna B podjedinica toksina kolere (rCTB) 1 mg.

*broj bakterija prije inaktivacije

- Drugi sastojci u suspenziji cjepiva su natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid i voda za injekcije.
- Šumeći prašak sadrže natrijev hidrogenkarbonat, citratnu kiselinu, natrijev karbonat, saharinnatrij, natrijev citrat i aromu maline.

Kako Dukoral izgleda i sadržaj pakiranja

Dukoral dolazi kao suspenzija i šumeći prašak za oralnu suspenziju. Suspenzija je bjelkasta suspenzija u bočici. Šumeći prašak je bijele boje s aromom maline i pakirane u vrećice.

Dukoral je dostupan u pakiranju od 1, 2 i 20 doza. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Švedska.

infodukoral@valneva.com

Proizvođač

Valneva Sweden AB, Gunnar Asplunds allé 16, SE-171 69 Solna, Švedska.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.