

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dukoral suspensie și pulbere efervescentă pentru suspensie orală
Vaccin holeric (inactivat oral).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză de suspensie de vaccin (3 ml) conține:

- Un total de $1,25 \times 10^{11}$ bacterii, din următoarele tulpini:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură)	31,25x10 ⁹ bacterii*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină)	31,25x10 ⁹ bacterii*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură)	31,25x10 ⁹ bacterii*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină)	31,25x10 ⁹ bacterii*
- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB) 1 mg
(obținută din *V. cholerae* O1 Inaba, biotipul clasic, tulpina 213.)

* Numărare a bacteriilor înainte de inactivare.

Excipienți:

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat 2,0 mg, hidrogenofosfat disodic dihidrat 9,4 mg, clorură de sodiu 26 mg, bicarbonat de sodiu 3600 mg, carbonat de sodiu anhidru 400 mg, zaharinat de sodiu 30 mg, citrat de sodiu 6 mg.

O doză conține aproximativ 1,1 g sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie și pulbere efervescentă pentru suspensie orală:

- Suspensie pentru suspensie orală
- Pulbere pentru suspensie orală, ambalate în plic.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dukoral este indicat pentru imunizarea activă împotriva bolii cauzate de *Vibrio cholerae*, serogrupul O1, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 2 ani, care urmează să meargă în zone endemice/epidemice.

Oportunitatea utilizării Dukoral trebuie stabilită pe baza recomandărilor oficiale, luând în considerare variabilitatea factorilor epidemiologici și riscul de contractare a bolii în diverse zone geografice și condiții de călătorie.

Dukoral nu trebuie să înlocuiască măsurile de protecție standard. În caz de diaree, trebuie instituite măsuri de rehidratare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de vaccinare primară

La adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani, schema standard de vaccinare primară cu Dukoral împotriva holerei prevede administrarea a 2 doze de vaccin. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani se administrează 3 doze. Dozele se administrează la interval de cel puțin o săptămână una de cealaltă. În cazul trecerii unui interval de timp mai mare de 6 săptămâni între administrarea dozelor, schema de imunizare primară trebuie reluată.

Procesul de imunizare trebuie încheiat cu cel puțin 1 săptămână înainte de potențiala expunere la *V. cholerae* O1.

Doza de rapel

Pentru asigurarea unei protecții continue împotriva holerei, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani se recomandă administrarea unei singure doze de rapel în decurs de 2 ani, iar la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, în decurs de 6 luni. Nu sunt disponibile date privind eficacitatea clinică a administrărilor repetate de doze de rapel. Cu toate acestea, datele imunologice și cele privind durata protecției sugerează că, în cazul în care perioada de la ultima vaccinare este sub 2 ani la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și până la 6 luni la copii cu vârsta între 2 și sub 6 ani, trebuie administrată o singură doză de rapel. În cazul în care perioada de la ultima vaccinare este peste 2 ani (mai mult de 6 luni la copii cu vârsta între 2 și sub 6 ani), schema primară de vaccinare trebuie repetată.

Copii cu vârsta sub 2 ani

În cadrul unor studii privind siguranța și imunogenitatea, Dukoral s-a administrat la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, fără însă a se studia eficacitatea protecției la această categorie de vârstă. De aceea, utilizarea Dukoral nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Vârșnici

Datele disponibile privind eficacitatea protecției vaccinului la persoanele cu vârsta peste sau egală cu 65 ani sunt foarte limitate.

Mod de administrare

Vaccinul este destinat pentru administrare orală. Înainte de înghițire, suspensia trebuie amestecată cu soluția-tampon (de bicarbonat de sodiu). Bicarbonatul de sodiu este furnizat sub formă de pulbere efervescentă, care trebuie dizolvate într-un pahar cu apă rece (aproximativ 150 ml). Se poate folosi apă tratată cu clor. Suspensia trebuie amestecată apoi cu soluția-tampon și băută în interval de 2 ore. Trebuie evitată administrarea de alimente și băuturi timp de 1 oră înainte și 1 oră după vaccinare. Administrarea orală a altor medicamente trebuie evitată timp de 1 oră înainte și 1 oră după administrarea Dukoral.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani: jumătate din soluția-tampon se înlătură, iar jumătatea rămasă (aproximativ 75 ml) se amestecă cu tot conținutul din flacon.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la formaldehidă.

Administrarea Dukoral trebuie amânată la persoanele cu boli gastro-intestinale acute sau cu boli febrile acute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea protecției Dukoral împotriva holerei, după administrarea de doze de rapel.

Dukoral asigură protecție specifică împotriva *Vibrio cholerae*, serogrup O1. Imunizarea nu asigură protecție împotriva serogrupului O139 al *V. cholerae* sau împotriva altor specii de vibrioni.

La persoanele infectate cu HIV, datele disponibile privind imunogenicitatea și siguranța vaccinului sunt limitate. Eficacitatea protecției vaccinului nu a fost studiată. La persoanele infectate cu HIV, imunizarea poate conduce la o creștere tranzitorie a încărcării virale. La persoanele cu boală SIDA în stadiu avansat este posibil ca Dukoral să nu inducă nivele protectoare de anticorpi. Totuși, un studiu privind eficacitatea efectuat pe o populație preponderent cu SIDA a indicat o protecție similară cu cea a altor populații.

Răspunsul în anticorpi la persoanele vaccinate care prezintă imunosupresie endogenă sau iatrogenă poate fi insuficient.

Formaldehida este utilizată în timpul procesului de fabricație și este posibil ca aceasta să se regăsească în cantități foarte mici în produsul final. La subiecții cu hipersensibilitate cunoscută la formaldehidă, trebuie luate măsuri de precauție.

Dukoral conține sodiu aproximativ 1,1 g pe doză, ceea ce trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu regim hiposodic.

Vaccinul nu asigură o protecție completă și este important ca în plus să se respecte măsurile de protecție standard pentru a evita holera.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinul este instabil în mediu acid. Administrarea de alimente și/sau băuturi crește producerea de acid în stomac, ceea ce poate diminua efectul vaccinului. Prin urmare, trebuie evitată administrarea de alimente și băuturi timp de 1 oră înainte și 1 oră după vaccinare.

Trebuie evitată administrarea orală a altor vaccinuri și medicamente timp de 1 oră înainte și 1 oră după administrarea Dukoral.

Rezultatele preliminare ale unui studiu clinic care a inclus un număr limitat de voluntari nu au evidențiat nici o interacțiune cu răspunsul anticorpilor la Dukoral în cazul administrării acestuia concomitent cu un vaccin viu oral (capsule enterosolubile) tifoidic. Răspunsul imun la vaccinul viu tifoidic nu s-a investigat în acest studiu. În mod similar, un vaccin pentru febra galbenă s-a administrat concomitent cu Dukoral, fără a se observa interacțiuni cu răspunsul imun la vaccinul pentru febra galbenă. Nu s-au studiat răspunsurile imune la Dukoral. În studii clinice nu s-a administrat nici un alt vaccin/ medicament, incluzând vaccinurile orale poliomieltic și malaric concomitent cu Dukoral.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile la animale nu au pus la dispoziție date privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. În urma evaluării atente a raportului risc/beneficiu, vaccinul poate fi administrat în timpul sarcinii și alăptării, cu toate că nu s-au efectuat studii clinice specifice în legătură cu aceste aspecte.

În timpul unei campanii de vaccinare în masă realizată în Zanzibar, la 196 de femei gravide s-a administrat cel puțin o doză de Dukoral. Nu a existat nicio dovadă semnificativă din punct de vedere statistic privind un efect nociv al expunerii la Dukoral pe durata sarcinii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există dovezi privind vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Siguranța Dukoral a fost evaluată în studii clinice în care au fost incluși atât adulți cât și copii începând de la vârsta de 2 ani, efectuate în țări endemice și non-endemice, pentru holeră și *Escherichia coli* enterotoxigenică (ETEC), producătoare de enterotoxină termolabilă (LT). În aceste studii clinice s-au administrat peste 94000 doze de Dukoral. Evaluarea siguranței a variat de la un studiu la altul din punct de vedere al modului de observare, definirii simptomelor și timpului de urmărire. În majoritatea studiilor, evenimentele adverse au fost evaluate prin supraveghere pasivă. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, de tipul simptomatologiei gastro-intestinale care include durerea abdominală, diareea, scaunele moi, greața și vărsăturile, au apărut cu aceeași frecvență în grupurile în care s-a administrat vaccin comparativ cu cele în care s-a administrat placebo.

Clasificarea frecvențelor de apariție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare	Pierderea/scăderea apetitului alimentar
Foarte rare	Deshidratare

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente	Cefalee
Rare	Amețeală
Foarte rare	Somnolență, insomnie, leșin, scăderea capacității senzoriale gustative

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare	Simptome respiratorii (incluzând rinită și tuse)
------	--

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente	Diaree, crampe abdominale, durere abdominală, borborisme la nivelul stomacului/abdomenului (gaze), disconfort abdominal
Rare	Vărsături, greață,
Foarte rare	Dureri în gât, dispepsie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare	Transpirații, erupții cutanate
-------------	--------------------------------

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare	Dureri articulare
-------------	-------------------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rare	Febră, stare de rău
Foarte rare	Fatigabilitate, frisoane

Reacții adverse din supravegherea după punerea pe piață

Reacțiile adverse suplimentare raportate din supravegherea după punerea pe piață, sunt enumerate mai jos:

Infecții și infestări: Gastroenterită
 Tulburări hematologice și limfatice: Limfadenită
 Tulburări ale sistemului nervos: Parestezii
 Tulburări vasculare: Hipertensiune arterială
 Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: Dispnee, creșterea cantității de spută
 Tulburări gastro-intestinale: Flatulență
 Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Urticarie, edem angioneurotic, prurit
 Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: Durere, sindrom similar gripei, astenie, frisoane

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele privind supradozajul sunt limitate. Reacțiile adverse raportate sunt în concordanță cu cele observate după administrarea dozelor recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri bacteriene, codul ATC: J07AE01

Mecanism de acțiune

Vaccinul conține bacterii integrale *V. cholerae* O1 inactivate și subunitatea B netoxică recombinantă a toxinei holerice (CTB). Vaccinul include tulpini bacteriene atât din serotipul Inaba, cât și din serotipul Ogawa, atât din biotipul clasic cât și din biotipul El Tor. Dukoral se administrează pe cale orală, cu o soluție-tampon de bicarbonat care protejează antigenele de acidul gastric. Vaccinul acționează prin inducerea de anticorpi atât împotriva componentelor bacteriene, cât și împotriva CTB. Anticorpul intestinal antibacterian împiedică atașarea bacteriei de peretele intestinal, prevenind astfel colonizarea cu *V. cholerae* O1. Anticorpul intestinal anti-toxină împiedică legarea toxinei holerice de suprafața mucoasei intestinale, prevenind astfel apariția simptomelor diareice mediate de toxină.

Toxina termolabilă (LT) a *E. coli* enterotoxigenică (ETEC) este similară cu CTB din punct de vedere structural, funcțional și imunologic. Cele două toxine dau reacții imunologice încrucișate.

Eficacitatea împotriva holerei

Eficacitatea împotriva holerei a fost evaluată în trei studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate în Bangladesh (regiune endemică) și în Peru (regiune non-endemică). Numărul de pacienți înrolați, regimurile de dozare și perioadele de urmărire sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Locația studiului	An	Regim de dozare	Număr (Grupe de vârstă)	Urmărire
Holeră				
Bangladesh	1985-88	3 doze la intervale de 6 săptămâni	89152 (2-65 ani)	6 luni - 5 ani
Peru, militar	1994	2 doze la interval de 7-11 zile	1563 (18-65 ani)	5 luni

Peru,	1993-95	2 doze la interval de 2 săptămâni, cu o doză de rapel	21924	2 ani
Pampas		după 1 an	(2-65 ani)	

În studiul din Bangladesh, eficacitatea protecției a Dukoral în populația totală a fost de 85% (95%ÎI: 56, 95, analiză pe-protocol) în primele 6 luni de urmărire. Durata protecției date de vaccin a fost diferită în funcție de vârstă, protecția persistând timp de 6 luni la copii și timp de 2 ani la adulți (vezi tabelul de mai jos). O analiză exploratorie a sugerat faptul că, la adulți, administrarea a 2 doze de vaccin pare la fel de eficace ca și administrarea a 3 doze.

Tabel: Eficacitatea protecției împotriva holerei în studiul din Bangladesh (analiză peprotocol)

	Eficacitatea protecției, % (95% ÎI)	
	Adulți și copii cu vârsta >6 ani	Copii cu vârsta cuprinsă între 2-6 ani
6 luni	76 (30, 92)	100
primul an	76 (60, 85)	44 (10, 65)
al doilea an	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

În al doilea studiu, desfășurat în Peru și în care au fost înrolați recruți militari, eficacitatea protecției împotriva holerei, pe termen scurt, după 2 doze de vaccin, a fost de 85% (95%ÎI: 36, 97, analiză pe-protocol). În al treilea studiu, efectuat în Peru, nu s-a evidențiat nici o eficacitate a protecției împotriva holerei pe durata primului an. După administrarea unei doze de rapel la 10-12 luni după imunizarea primară, eficacitatea protecției pe durata celui de-al doilea an a fost de 60,5% (95%ÎI: 28,79).

Eficacitatea protecției împotriva holerei a fost evaluată pe durata a două campanii de vaccinare în masă realizate în Mozambic (decembrie 2003-ianuarie 2004) și Zanzibar (februarie 2009-mai 2010).

În cadrul studiului caz-martor realizat în timpul campaniei de vaccinare în masă din Mozambic, eficacitatea protecției după administrarea a 2 doze de Dukoral a fost de 84% (95% ÎI: 43, 95 analiza peprotocol: $p=0,005$) în timpul primelor 5 luni de urmărire.

În analiza longitudinală de cohortă realizată în timpul campaniei de vaccinare în masă din Zanzibar, eficacitatea protecției după administrarea a 2 doze de Dukoral a fost de 79% (95% ÎI, 47, 92) pe o perioadă de 15 luni de urmărire. În plus față de protecția directă, s-a dovedit că Dukoral oferă o protecției indirectă (colectivă) semnificativă în contextul studiat.

Nu s-a studiat eficacitatea protecției Dukoral împotriva holerei, obținută după vaccinări de rapel repetate.

Imunogenicitate

Nu s-au identificat corelații imunologice privind protecția împotriva holerei după vaccinarea orală. Există o corelație minimă între protecție și răspunsurile anticorpilor serici, inclusiv răspunsul anticorpilor vibriocid. Este probabil ca anticorpilor IgA secretorii, produși local în intestin, să medieze răspunsul imun de protecție.

Vaccinul a indus răspunsuri prin IgA antitoxinică intestinală la 70-100% dintre persoanele vaccinate. Anticorpilor serici vibriocizi împotriva componentelor bacteriene s-au observat la 35-55% dintre subiecții vaccinați, iar anticorpilor antitoxinici la 78-87% dintre persoanele vaccinate. O doză de rapel induce un răspuns anamnestic, indicând existența unei memorii imune. Durata pe care se păstrează memoria imună s-a estimat la cel puțin 2 ani la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat teste preclinice de siguranță cu acest vaccin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- suspensie pentru suspensie orală:

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat

Hidrogenofosfat disodic dihidrat

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

- pulbere pentru suspensie orală, ambalate în plic:

Bicarbonat de sodiu

Acid citric

Carbonat de sodiu, anhidru

Zaharinat de sodiu

Citrat de sodiu

Aromă de zmeură

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După ce pulberea efervescentă s-au dizolvat în apă și s-a adăugat suspensia de vaccin, amestecul trebuie băut în cel mult 2 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Produsul din flaconul și plicul nedeschis, păstrat în cutie, este stabil la temperaturi de până la 25°C timp de 14 zile. La sfârșitul acestei perioade, produsul trebuie utilizat sau eliminat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Suspensia de vaccin este dozată într-un volum de 3 ml în flacoane (sticlă de tip I) prevăzute cu un dop (cauciuc bromobutil) și un capac cu filet.

Pulberea efervescentă sunt dozate într-o cantitate de 5,6 g în plicuri prevăzute cu un strat intern de poliester/polietilenă-JD și un strat extern de aluminiu/polietilenă-JD.

Fiecare doză de vaccin este furnizată sub forma unei suspensii ambalate în flacon însoțite de un plic de pulbere efervescentă.

Mărimile de ambalaj: 1x1 doză, 2x1 doze, 20x1 doze
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pulberea efervescentă trebuie dizolvată în aproximativ 150 ml apă rece în vederea obținerii soluției-tampon. Se agită ușor flaconul cu vaccin și apoi suspensia de vaccin se adaugă la soluția-tampon și se amestecă bine, până la obținerea unei suspensii orale incolore, ușor opalescente.

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani: jumătate din soluția-tampon se înlătură, iar jumătatea rămasă (aproximativ 75 ml) se amestecă cu întregul conținut al unui flacon de vaccin.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 aprilie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 martie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanțelor biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare pentru medicamentul autorizat prin această decizie.

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

DUKORAL – ambalaj cu 1 doză, ambalaj cu 2x1 doze, ambalaj cu 20x1 doze (etichetă exterioară)

Conține Cutia Albastră

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUKORAL suspensie și pulbere efervescentă pentru suspensie orală
Vaccin holeric (inactivat oral)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Substanțe active: 1 doză conține:

- 31,25x10⁹ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB), 1 mg

*conținut bacterian înainte de inactivare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 ml suspensie într-un flacon și 5,6 g pulbere efervescentă într-un plic.

1 doză

2x1 doze

20x1 doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se amesteca suspensia cu soluția-tampon înainte de a fi băută.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/001 1 doză
EU/1/03/263/002 2x1 doze
EU/1/03/263/003 20x1 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DUKORAL

17. IDENTIFICATOR UNIC

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**DUKORAL – ambalaj cu 20x1 doze (cutie interioară pentru 20 flacoane cu vaccin)**

Nu conține Cutia Albastră

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUKORAL, suspensie

Vaccin holeric (inactivat oral)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Substanțe active: 1doză conține:

- 31,25x10⁹ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB) 1 mg.

*conținut bacterian înainte de inactivare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 ml de suspensie într-un flacon.

20x1 doze

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.

A se amesteca suspensia cu soluția-tampon înainte de a fi băută.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

DUKORAL – ambalaj cu 20x1 doze (cutie interioară pentru 20 plicuri cu bicarbonat de sodiu)
Nu conține Cutia Albastră

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bicarbonat de sodiu
Pulbere efervescentă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 x 5,6 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se utiliza cu DUKORAL.
Pentru administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

DUKORAL, etichetă de flacon 1 doză

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

DUKORAL suspensie
Orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (3 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Bicarbonat de sodiu 5,6 g, plic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pulbere efervescentă de bicarbonat de sodiu
Orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se utiliza cu DUKORAL.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5,6 g

6. ALTE INFORMAȚII

Valneva Sweden AB, Suedia

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

DUKORAL, suspensie și pulbere efervescentă pentru suspensie orală Vaccin holeric (inactivat oral)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Asigurați-vă că ați amestecat vaccinul cu soluția-tampon, așa cum este descris în acest prospect. Vezi pct. 3

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Dukoral și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dukoral
3. Cum să utilizați Dukoral
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dukoral
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dukoral și pentru ce se utilizează

Dukoral este un vaccin oral împotriva holerei care stimulează apărarea imunologică la nivelul intestinului. Vaccinul protejează adulții și copiii cu vârsta peste 2 ani împotriva holerei.

Dukoral face ca organismul dumneavoastră să producă propria protecție împotriva holerei. După administrarea vaccinului, corpul dumneavoastră va produce substanțe numite anticorpi, care luptă împotriva bacteriei care produce holeră și toxinei eliberate de aceasta. Bacteria care produce holeră și toxina eliberată de aceasta determină diareea.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dukoral

Nu utilizați Dukoral:

- dacă sunteți alergic la oricare din componentele vaccinului (enumerate la pct. 6) sau la formaledehidă
- dacă aveți o afecțiune acută la nivelul stomacului sau o infecție cu febră (vaccinarea trebuie amânată).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dukoral, adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă urmați un tratament care afectează sistemul imunitar
- dacă aveți o boală a sistemului imunitar (inclusiv infecție cu virusul imunodeficienței umane - HIV).

Vaccinul vă poate oferi un nivel de protecție mai mic decât persoanelor cu sisteme imunitare sănătoase.

Vaccinul nu asigură protecție completă și este important să se respecte recomandările privind dieta și măsurile de igienă, pentru a evita bolile diareice.

Copii

Nu dați acest vaccin copiilor cu vârsta sub 2 ani, deoarece protecția nu a fost studiată la acest grup.

Dukoral împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați alte medicamente cu 1 oră înainte și 1 oră după ce ați luat vaccinul.

Dukoral împreună cu alimente și băuturi

Evitați administrarea de alimente și băuturi începând cu 1 oră înainte și până la 1 oră după vaccinare.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua vaccinul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există motive pentru a presupune că Dukoral vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Dukoral conține sodiu

Dukoral conține aproximativ 1,1 g sodiu pe doză. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați o dietă controlată cu conținut redus de sodiu.

3. Cum să utilizați Dukoral

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum se descrie în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Adulți și copii cu vârsta peste 6 ani:

Vaccinarea primară constă în administrarea a 2 doze, luate oral (pe gură), la interval de cel puțin 1 săptămână (cel mult 6 săptămâni).

- Luați prima doză cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a pleca în călătorie.
- Luați a doua doză la cel puțin 1 săptămână după prima doză și cu cel puțin o săptămână înainte de a pleca în călătorie.

Protecția începe la aproximativ 1 săptămână după administrarea ultimei doze.

Pentru protecție neîntreruptă, se recomandă repetarea vaccinării în decurs de 2 ani. Dacă intervalul scurs de la ultima vaccinare este mai mic de 2 ani, administrarea unei singure doze va reînnoi protecția. Dacă au trecut mai mult de 2 ani de la ultima doză de vaccin, trebuie repetată vaccinarea primară (2 doze).

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani:

Vaccinarea primară constă în administrarea a 3 doze, luate oral (pe gură), la interval de cel puțin 1 săptămână (până la 6 săptămâni). Numai jumătate din cantitatea de soluție-tampon trebuie amestecată cu vaccinul.

- Dați prima doză copilului cu cel mult 3 săptămâni înainte de a pleca în călătorie.
- Dați a doua doză copilului la cel puțin 1 săptămână după administrarea primei doze.
- Dați a treia doză la cel puțin 1 săptămână după administrarea celei de a doua doze și cu cel puțin 1 săptămână înainte de a pleca în călătorie

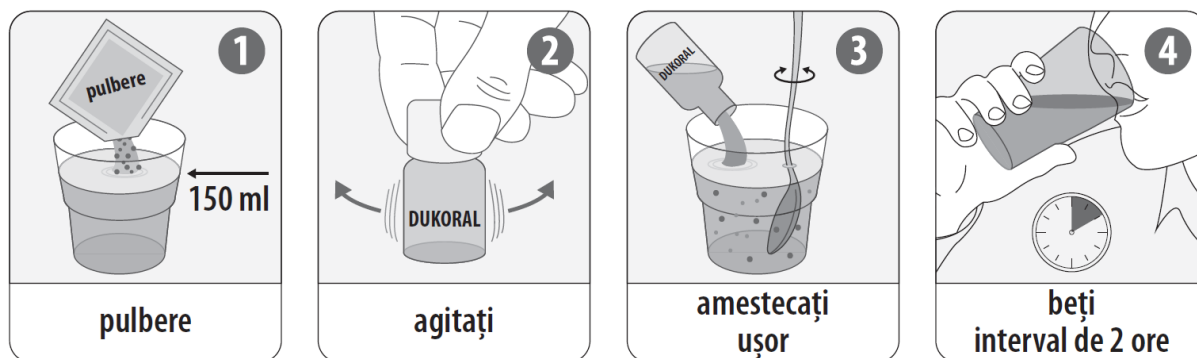
Protecția începe la aproximativ o săptămână după administrarea ultimei doze.

Pentru asigurarea unei protecții continue, se recomandă repetarea vaccinării în decurs de 6 luni. Dacă intervalul scurs de la ultima vaccinare este mai mic de 6 luni, este suficientă administrarea unei singure doze pentru reînnoirea protecției. Dacă intervalul scurs de la ultima vaccinare este mai mare de 6 luni, vaccinarea primară (3 doze) trebuie repetată.

Suspensia ambalată în flaconul de sticlă care conține o doză unică este o suspensie albicioasă. Fiecare flacon este însoțit de un plic care conține pulbere albe, efervescentă, de bicarbonat de sodiu. Pulberea efervescentă trebuie dizolvată într-un pahar cu apă rece, iar soluția-tampon rezultată trebuie amestecată cu suspensia. Este important să se utilizeze soluția-tampon, deoarece aceasta protejează vaccinul de acidul gastric.

Înghițiți cantitatea întreagă de amestec în decurs de 2 ore după ce a fost amestecat cu soluția-tampon.

Instrucțiuni de utilizare:



1. Pentru a pregăti soluția-tampon, dizolvați pulberea efervescentă într-un pahar cu apă rece (aproximativ 150 ml) amestecând încet. Nu folosiți niciun alt lichid.
Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani: îndepărtați jumătate din soluția-tampon
2. Agitați flaconul cu suspensia Dukoral® (1 flacon = 1 doză).
3. Turnați conținutul flaconului cu suspensia Dukoral® în paharul cu soluția-tampon (vezi 1). Omogenizați amestecând ușor.
4. Beți toată cantitatea de amestec în interval de 2 ore. Evitați consumul de alimente și băuturi cu 1 oră înainte și timp de 1 oră după ce ați băut amestecul.

Dacă luați mai mult Dukoral decât trebuie

Dacă luați dozele la interval mai mic de o săptămână, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Deoarece fiecare flacon de Dukoral conține o singură doză, supradozajul este puțin probabil.

Dacă ați luat mai mult de o doză o dată, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați Dukoral

Puteți lua a doua doză de Dukoral la cel mult 6 săptămâni după prima doză (copiii cu vârsta între 2 și sub 6 ani trebuie să ia trei doze). Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Dukoral poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat unui medic dacă manifestați următoarele reacții adverse grave:

- diaree severă cu pierdere a apei din organism
- reacții alergice grave ce produc umflare a feței sau a gâtului și dificultăți la respirație

Alte reacții adverse:

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- diaree, dureri abdominale, crampe abdominale, zgomote abdominale (borborisme), balonare, meteorism și disconfort abdominal generalizat
- dureri de cap

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)

- febră
- stare generală de rău, amețală
- greață, vărsături, pierderea/scăderea apetitului alimentar
- inflamare, iritare a mucoasei nazale și tuse.

Reacțiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000):

- erupții la nivelul pielii
- dureri în gât, scădere a senzației gustative
- moleșală/oboseală
- transpirații, tremurături
- dureri articulare,
- dificultate de a dormi

Alte reacții adverse (a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile)

- simptome de tip gripal, simptome ale aparatului respirator, frisoane, dureri generalizate, slăbiciune
- urticarie, mâncărimi
- umflare a ganglionilor limfatici
- amorțeli sau furnicături
- creștere a tensiunii arteriale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dukoral

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Dukoral după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Produsul din flaconul și plicul nedeschis, păstrat în cutie, este stabil la temperaturi de până la 25°C timp de 14 zile. La sfârșitul acestei perioade, produsul trebuie utilizat sau eliminat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dukoral

- Substanțele active sunt:
31,25x10⁹ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB), 1 mg.
*conținut bacterian înainte de inactivare
- Celelalte componente ale suspensiei de vaccin sunt dihidrogenofosfat de sodiu, hidrogenofosfat disodic, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
- Pulberea efervescentă conține bicarbonat de sodiu, acid citric, carbonat de sodiu, zaharinat de sodiu, citrat de sodiu și aromă de zmeură.

Cum arată Dukoral și conținutul ambalajului

Dukoral se prezintă sub formă de suspensie și pulbere efervescentă pentru suspensia orală. Suspensia este o suspensie albicioasă, ambalată într-un flacon. Pulberea efervescentă sunt de culoare albă, cu aromă de zmeură și sunt ambalate într-un plic.

Dukoral este disponibil în ambalaje cu 1, 2 și 20 doze. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Suedia.

infodukoral@valneva.com

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.