

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dukoral, суспензия и ефервесцентни гранули за перорална суспензия  
Ваксина срещу холера (инактивирана, перорална).

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доза суспензия от ваксината (3 ml) съдържа:

- Общо всичко  $1,25 \times 10^{11}$  бактерии от следните шамове:
  - Vibrio cholerae* O1 Inaba, класически биотип (инактивиран с топлина) 31,25x10<sup>9</sup> бактерии\*
  - Vibrio cholerae* O1 Inaba classical biotype (heat inactivated)
  - Vibrio cholerae* O1 Inaba, El Tor биотип (инактивиран с формалин) 31,25x10<sup>9</sup> бактерии\*
  - Vibrio cholerae* O1 Inaba El Tor Biotype (formalin inactivated)
  - Vibrio cholerae* O1 Ogawa, класически биотип (инактивиран с топлина) 31,25x10<sup>9</sup> бактерии\*
  - Vibrio cholerae* O1 Ogawa classical biotype (heat inactivated)
  - Vibrio cholerae* O1 Ogawa, класически биотип (инактивиран с формалин) 31,25x10<sup>9</sup> бактерии\*
  - Vibrio cholerae* Ogawa classical biotype (formalin inactivated)
- Рекомбинантна В-субединица на холерен токсин (rCTB) 1 mg  
*Recombinant cholera toxin B subunit (rCTB)*  
(произведена от *V. cholerae* O1 Inaba, класически биотип щам 213.)

\* Брой бактерии преди инактивацията.

Помощни вещества с известно действие:

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат 2,0 mg, динатриев хидроген фосфат дихидрат 9,4 mg, натриев хлорид 26 mg, натриев хидрогенкарбонат 3 600 mg, безводен натриев карбонат 400 mg, захарин натрий 30 mg, натриев цитрат 6 mg.

Една доза съдържа около 1,1 g натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия и ефервесцентни гранули за перорална суспензия.

Доставяната в бутилки суспензия е с белезникав цвят. Доставяните в саше ефервесцентни гранули са бели.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Dukoral е показан за активна имунизация срещу болест, причинена от серогрупа 01 на *Vibrio cholerae* при възрастни и деца на 2 години и по-големи, които ще посещават ендемични/епидемични райони.

Употребата на Dukoral трябва да се основава на официални препоръки, като се отчита променящата се епидемична обстановка и риска от заразяване с болестта в различни географски райони и условия на пътуване.

Dukoral не трябва да се използва като заместител на стандартните предпазни мерки. При случай на диария трябва да се започне рехидратация.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

#### Схема за основна ваксинация

Стандартният основен курс на ваксинация с Dukoral срещу холера се състои от 2 дози за възрастни и деца на 6 години и по-големи. Деца на възраст от 2 до под 6 години трябва да получат 3 дози. Дозите трябва да се прилагат през интервали от най-малко една седмица. Ако са изминали повече от 6 седмици между дозите, курсът на основна имунизация трябва да започне отначало.

Имунизацията трябва да приключи най-малко 1 седмица преди потенциално излагане на *V. cholerae* O1.

#### Бустер доза

За продължителна защита срещу холера се препоръчва еднократна бустер доза в рамките на 2 години за възрастни и деца на 6 години и по-големи, и в рамките на 6 месеца за деца на възраст от 2 до 6 години. Няма събрани данни за клиничната ефикасност на повторно бустер дозиране. Но имунологичните данни и данните относно продължителността на защитата показват, че ако са изминали до 2 години след последната ваксинация за възрастни и до 6 месеца за деца на възраст 2-6 години, трябва да се приложи еднократна бустер доза. Ако са изминали повече от 2 години след последната ваксинация (повече от 6 месеца за деца на възраст 2-6 години), основният курс трябва да се повтори.

#### Деца под 2-годишна възраст

Dukoral е била прилагана при деца на възраст между 1 и 2 години в изследвания за безопасност и имуногенност, но ефикасността ѝ на защита не е била изучавана в тази възрастова група. Следователно, Dukoral не се препоръчва за употреба при деца под двегодишна възраст.

#### Лица в старческа възраст

Данните относно защитната ефикасност на ваксината при лица на възраст 65 години и по-възрастни са много ограничени.

#### Начин на приложение

Ваксината е предназначена за перорално приложение. Преди поглъщане, суспензията на ваксината трябва да се смеси с буферен (натриев хидрогенкарбонат) разтвор. Натриевият хидрогенкарбонат се доставя като ефервесцентни гранули, които трябва да се разтворят в чаша студена вода (около 150 ml). Може да бъде използвана хлорирана вода. След това суспензията на ваксината трябва да се смеси с буферния разтвор и да се изпие в рамките на 2 часа. Храна и напитки трябва да се избягват 1 час преди и 1 час след ваксинацията. Приемът през устата на други лекарствени продукти трябва да се избягва в рамките на 1 час преди и 1 час след прилагане на Dukoral.

*Деца на възраст от 2 до 6 години:* половината от буферния разтвор се излива и оставащата част (около 75 ml) се смесва с цялото съдържание на бутилката с ваксина.

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към формалдехид.

Прилагането на Dukoral трябва да се отлага при индивиди, страдащи от остро стомашно-чревно заболяване или остро фебрилно заболяване.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Няма клинични данни за ефикасността на защита на Dukoral срещу холера след прилагане на бустер дози.

Dukoral осигурява специфична защита срещу *Vibrio cholerae* серогрупа O1. Имунизацията не защитава срещу *V. cholerae* серогрупа O139 или друг вид *Vibrio*.

Данните за имуногенността и безопасността на ваксината при инфектирани с HIV индивиди са ограничени. Ефикасността на защита на ваксината не е била изучавана. Имунизация на инфектирани с HIV индивиди може да доведе до преходни увеличения на вирусното натоварване. Dukoral може да не предизвика появата на защитни нива на антитела при индивиди с напреднало HIV заболяване. Проучване за ефективност при популация с широко разпространение на HIV обаче показва защита, сходна с тази при останалите популации.

Отговорът на антителата при ваксинираните с ендегенна или ятрогенна имуносупресия може да е недостатъчно.

В производствения процес се използва формалдехид и остатъчни количества от него могат да присъстват в крайния продукт. Трябва да се внимава при индивиди с известна свръхчувствителност към формалдехид.

Dukoral съдържа около 1,1 g натрий на доза, което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Ваксината не осигурява пълна защита и в допълнение е важно придържането към стандартните предпазни мерки за избягване на холера.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Ваксината е лабилна в кисела среда. Храна и/или напитки ще засилят отделянето на киселина в стомаха, което може да отслаби ефекта на ваксината. Следователно, храна и напитки трябва да се избягват 1 час преди и 1 час след ваксинация.

Пероралното прилагане на други ваксини и лекарствени продукти трябва да се избягва 1 час преди и 1 час след прилагане на Dukoral.

Предварителни резултати от клинично изпитване с ограничен брой доброволци не са показали взаимодействие с антиядло-отговора към Dukoral при прилагане на жива перорална ваксина (ентерокапсули) срещу кореман тиф едновременно с Dukoral. Имуният отговор към жива ваксина срещу кореман тиф не е бил проучен в това изпитване. По подобен начин, ваксина срещу жълта треска е била приложена едновременно с Dukoral и не е било наблюдавано взаимодействие с имунния отговор към ваксината срещу жълта треска. Имуният отговор към Dukoral не е бил проучен. Никакви други ваксини/лекарствени продукти, включително перорална ваксина срещу полиомиелит и антималярични медикаменти, не са били прилагани заедно с Dukoral в клинични изпитвания.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Няма данни за репродуктивна токсичност от изследвания с животни. След внимателна оценка на ползата/риска ваксината може да бъде прилагана по време на бременност и при кърмещи жени, въпреки че не са били провеждани клинични изследвания специално по този въпрос.

По време на кампания за масова ваксинация, проведена в Занзибар, 196 бременни жени са получили поне една доза Dukoral. Няма статистически значими доказателства за вреден ефект от експозицията към Dukoral при бременност.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Dukoral е била оценена в клинични изпитвания - както с възрастни, така и с деца на 2 години и по-големи, проведени в ендемични и неендемични държави за холера и ентеротоксигенни *Escherichia coli* (ЕТЕС), произвеждащи термолабилен ентеротоксин (LT). По време на клиничните изпитвания са били приложени над 94 000 дози Dukoral. Оценката на безопасност е варирала в различните изпитвания във връзка с метода на наблюдение, дефиницията на симптомите и продължителността на проследяване. Нежеланите събития в повечето изследвания са били оценявани с пасивно наблюдение. Най-често съобщаваните нежелани реакции - стомашно-чревни симптоми, включващи коремна болка, диария, редки изпражнения, гадене и повръщане, са били наблюдавани със сходна честота в групите с ваксина и с плацебо.

Класификация по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Редки Загуба на/или намален апетит

Много редки Обезводняване

##### Нарушения на нервната система

Нечести Главоболие

Редки Световъртеж

Много редки Сънливост, безсъние, прилошаване, намалено усещане за вкус

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки Дихателни симптоми (включително хрема и кашлица)

##### Стомашно-чревни нарушения

Нечести Диария, стомашни колики, коремна болка, стомашно/коремно куркане (газ), стомашен дискомфорт

Редки Повръщане, гадене

Много редки Възпалено гърло, диспепсия

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки Изпотяване, обрив

##### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки Ставна болка

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки Повишена температура, неразположение

Много редки Умора, тръпки

##### *Нежелани реакции от постмаркетинговото наблюдение*

Допълнителни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетингово наблюдение, са изброени по-долу.

Инфекции и инфестации: Гастроентерит

Нарушения на кръвта и лимфната система: Лимфаденит

Нарушения на нервната система: Парестезия  
Съдови нарушения: Хипертония  
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: Диспнея, увеличено отделяне на храчки  
Стомашно-чревни нарушения: Метеоризъм  
Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Уртикария, ангиоедем, сърбеж  
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Болка, грипopodobен синдром, астения, студени тръпки

Съобщаване на подозирани нежелани реакции  
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### 4.9 Предозиране

Данните за предозиране са ограничени. Съобщените нежелани реакции са подобни на тези, наблюдавани след препоръчвано дозиране.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бактериални ваксини, АТС код: J07AE01

##### Механизъм на действие

Ваксината съдържа убити цели *V. cholerae* O1 бактерии и рекомбинантна нетоксична В-субединица на холерния токсин (СТВ). Във ваксината са включени бактериални щамове на серотипове Inaba и Ogawa и биотипове El Tor и Класически. Dukoral се приема перорално с бикарбонатен буфер, който защитава антигените от стомашната киселина. Ваксината действа чрез предизвикване появата на антитела срещу бактериалните компоненти и СТВ. Антибактериалните чревни антитела предотвратяват прикрепването на бактериите към чревната стена и по такъв начин осуетяват колонизацията ѝ от *V. cholerae* O1. Антитоксичните чревни антитела предотвратяват свързването на холерния токсин с повърхността на чревната лигавица и по такъв начин осуетяват диаричните симптоми, причинявани от токсина.

Термолабилният токсин (LT) на ентеротоксигенните *E. coli* (EТЕС) е структурно, функционално и имунологично подобен на СТВ. Двата токсина притежават кръстосана имунологична реактивност.

##### Ефикасност срещу холера

Ефикасността срещу холера е била оценена в три рандомизирани двойно-слепи и плацебо-контролирани клинични изпитвания, проведени в Бангладеш (ендемичен район) и в Перу (неендемичен район). Броят включени пациенти, режимите на дозиране и периодите на проследяване са показани в следващата таблица.

Място на изследване	Година	Режим на дозиране	Брой (Възрастови групи)	Проследяване
<b>Холера</b>				
Бангладеш	1985-1988	3 дози - през шестседмични интервали	<b>89 152</b> (2-65 години)	6 месеца – 5 години
Перу, военни	1994	2 дози - през 7-11 дни	<b>1 563</b> (18-65 години)	5 месеца
Перу, Пампас	1993-1995	2 дози - през 2 седмици, с бустер доза след 1 година	<b>21 924</b> (2-65 години)	2 години

В изпитването на терен в Бангладеш ефикасността на защита на Dukoral сред общата популация е била 85% (95% доверителен интервал: 56, 95, за анализ на протокол) за първите 6 месеца проследяване. Продължителността на защита с ваксината се е различавала в зависимост от възрастта, като е траела 6 месеца - при деца, и 2 години - при възрастни (виж таблицата по-долу). Проучвателен анализ е показал, че 2 дози ваксина са изглеждали толкова ефективни, колкото и 3 дози при възрастни.

Таблица: Ефикасност на защита срещу холера при изследването в Бангладеш (за анализ на протокол)

	Ефикасност на защита, % (95% доверителен интервал)	
	Възрастни и деца >6 години	Деца 2-6 години
6 месеца	<b>76</b> (30, 92)	<b>100</b>
1-ва година	<b>76</b> (60, 85)	<b>44</b> (10, 65)
2-ра година	<b>60</b> (36, 76)	<b>33</b> (-23, 64)

При проведеното в Перу второ изпитване, включващо военен персонал, краткосрочната ефикасност на защита срещу холера след 2 дози ваксина е била 85% (95% доверителен интервал: 36, 97, за анализ на протокол). Третото изпитване на терен, което бе проведено в Перу, не е успяло да демонстрира никаква ефикасност на защита срещу холера през първата година. След бустер доза 10-12 месеца след основната имунизация, ефикасността на защита през втората година е била 60,5% (95% доверителен интервал: 28, 79).

Защитната ефективност срещу холера е оценена по време на две кампании за масова ваксинация, проведени в Мозамбик (декември 2003 – януари 2004 г.) и Занзибар (февруари 2009 – май 2010 г.).

В проучването „случай-контрола“, проведено по време на кампанията за масова ваксинация в Мозамбик, защитната ефективност на 2 дози Dukoral е 84% (95% ДИ: 43, 95, за анализ на протокол  $p=0,005$ ) за първите 5 месеца проследяване.

В лонгитудинален кохортен анализ, проведен по време на кампанията за масова ваксинация в Занзибар, защитната ефективност след 2 дози Dukoral е 79% (95% ДИ, 47, 92) за период на проследяване от 15 месеца. В допълнение към директната защита е показано, че Dukoral осигурява значителна индиректна (групова) защита в проучената среда.

Ефикасността на защита с Dukoral срещу холера не е била проучвана след повторна бустер ваксинация.

#### Имуногенност

След перорална ваксинация не са били установени имунологични корелати на защита срещу холера. Наблюдава се слаба корелация между защитата и серумния антиядло-отговор, включително вибриоциден антиядло-отговор. Локално образуваните в червата секреторни IgA антитела вероятно медиират защитен имунитет.

Ваксината е предизвикала чревен IgA антитоксинов отговор в 70-100% от ваксинираните субекти. Серумни вибриоцидни антитела срещу бактериалните компоненти са били наблюдавани у 35-55% от ваксинираните субекти и антитоксични антитела - у 78-87% от ваксинираните субекти. Бустер дозата е предизвикала анамнестичен отговор, говорещ за имунна памет. При възрастните продължителността на имунната памет е била изчислена на най-малко 2 години.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са били провеждани предклинични изпитвания за безопасност с ваксината.

# **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

## **6.1 Списък на помощните вещества**

Суспензия:

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев хидроген фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

Ефервесцентни гранули:

Натриев хидрогенкарбонат  
Лимонена киселина  
Натриев карбонат, безводен  
Захарин натрий  
Натриев цитрат  
Аромат на малина

## **6.2 Несъвместимости**

Dikoral трябва да се смесва само с доставяните ефервесцентни гранули, разтворени във вода. При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

След разтваряне на ефервесцентните гранули във вода и добавяне на суспензията на ваксината, микстурата трябва да се изпие в рамките на 2 часа.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Да не се замразява.



Продуктът в неотворена бутилка или саше, съхраняван във външната картонена опаковка, е стабилен при температура до 25 °C за период от 14 дни. В края на този период продуктът трябва да бъде използван или да се изхвърли.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки (тип I стъклени) с гумена запушалка (бромобутилова гума) и капачка на винт, напълнени със суспензия с ваксина в обем 3 ml.

Сашета с вътрешен слой от полиестер /LD-полиетилен и външен слой от алуминий/LD-полиетилен, напълнени с ефервесцентни гранули в количество 5,6 g

Всяка доза ваксина се доставя с едно саше ефервесцентни гранули.

Видове опаковки: 1x1 доза, 2x1 доза, 20x1 доза

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ефервесцентните гранули трябва да се разтворят в около 150 ml студена вода. Бутилката с ваксината трябва да се разклати внимателно и след това суспензията на ваксината трябва да се добави към буферния разтвор и да се смеси добре, за да се получи безцветен леко опалесцентен разтвор.

*Деца на възраст от 2 до 6 години:* половината от буферния разтвор се излива и останалата част (около 75 ml) се смесва с цялото съдържание на бутилката с ваксина.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Valneva Sweden AB

S-105 21 Stockholm

Швеция

+46 (0)8 735 1000

[infodukoral@valneva.com](mailto:infodukoral@valneva.com)

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/263/001-003

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 април 2004 г.

Дата на последно подновяване: 25 март 2009 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активните вещества

Valneva Sweden AB  
SE-105 21 Stockholm  
Швеция

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Valneva Sweden AB  
SE-105 21 Stockholm  
Швеция

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да информира Европейската комисия за плановете си за пускане на пазара на лекарствения продукт, разрешен за употреба чрез това решение.

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## **ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**DUKORAL – опаковка с 1 доза, опаковка с 2x1 доза, опаковка с 20x1 доза (външен цилиндър)**  
Включва Blue Box

### **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DUKORAL суспензия и ефервесцентни гранули за перорална суспензия.  
Ваксина срещу холера (инактивирана, перорална).

### **2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Активни вещества: 1 доза съдържа

- $31,25 \times 10^9$  бактерии\* от всеки от следните *V. cholerae* O1 щамове: Inaba класически биотип (инактивиран с топлина), Inaba El Tor биотип (инактивиран с формалин), Ogawa класически биотип (инактивиран с топлина), Ogawa класически биотип (инактивиран с формалин).
- Рекомбинантна В-субединица на холерен токсин (rCTB) 1 mg.

\*Брой бактерии преди инактивацията

### **3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий. За допълнителна информация, вижте листовката.

### **4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

3 ml суспензия в бутилка и 5,6 g ефервесцентни гранули в саше

1 доза

2x1 доза

20x1 доза

### **5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение.

Преди употреба смесете ваксината с буфер.

Преди употреба прочетете листовката.

### **6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/ГГГГ

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

DUKORAL

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**DUKORAL – опаковка с 20x1 доза (вътрешен картон за 20 бутилки с ваксина)**  
Не включва Blue Box

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DUKORAL суспензия  
Ваксина срещу холера (инактивирана, перорална).

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Активни вещества: 1 доза съдържа  
–  $31,25 \times 10^9$  бактерии\* от всеки от следните *V. cholerae* O1 щамове: класически биотип (инактивиран с топлина), Inaba El Tor биотип (инактивиран с формалин), Ogawa класически биотип (инактивиран с топлина), Ogawa класически биотип (инактивиран с формалин).  
– Рекомбинантна В-субединица на холерен токсин (rCTB) 1 mg.

\*Брой бактерии преди инактивацията

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий. За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

3 ml суспензия в бутилка.  
20x1 доза

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение.  
Преди употреба смесете ваксината с буфер.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/ГГГГ



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/263/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**DUKORAL – опаковка с 20x1 доза (вътрешен картон за 20 сашета с натриев хидрогенкарбонат)**  
Не включва Blue Box

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Натриев хидрогенкарбонат  
Ефервесцентни гранули

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натрий. За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

20 x 5,6 g

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Да се използва с DUKORAL.  
За перорално приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: ММ/ГГГГ

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ НА ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/263/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**DUKORAL, етикет за бутилка 1 доза**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

DUKORAL суспензия  
За перорално приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP MM/ГГГГ

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (3 ml)

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Саше с 5,6 g натриев хидрогенкарбонат

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Натриев хидрогенкарбонат ефервесцентни гранули  
За перорално приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Да се използва с DUKORAL.  
Преди употреба прочети листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP MM/ГГГГ

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

5,6 g

**6. ДРУГО**

Valneva Sweden AB, Швеция

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### DUKORAL суспензия и ефервесцентни гранули за перорална суспензия Ваксина срещу холера (инактивирана, перорална)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Уверете се, че смесвате ваксината с буферен разтвор, както е описано в тази листовка. Вижте точка 3.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Dukoral и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dukoral
3. Как да приемате Dukoral
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dukoral
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Dukoral и за какво се използва

Dukoral е перорална ваксина срещу холера, която стимулира имунологичната защита в червата. Ваксината защитава от холера възрастни и деца на 2 години и по-големи.

Dukoral предизвиква образуването на собствена защита от страна на Вашия организъм срещу холера. След поставяне на ваксината, Вашия организъм ще образува белтъчни молекули, наречени антитела, които ще се преборят с холерните бактерии и токсина, причиняващ диария.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dukoral

##### Не приемайте Dukoral

- ако сте алергични към някоя съставка на ваксината или към формалдехид.
- ако страдате от остро стомашно разстройство или инфекция с повишена температура (ваксинацията трябва да се отложи).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Dukoral

- ако приемате лечение, което засяга имунната система
- ако имате заболяване на имунната система (включително СПИН).

Ваксината може да Ви осигури по-ниско ниво на защита отколкото при хора със здрава имунна система.

Ваксината не осигурява пълна защита и затова е важно да спазвате хранителните и хигиенни съвети за избягване на диарични заболявания.

##### Деца

Не давайте тази ваксина на деца, по-малки от 2 години, тъй като защитата при тази група не е била проучена.

### **Други лекарства и Dukoral**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте други лекарства от 1 час преди до 1 час след приема на ваксината.

### **Dukoral с храна и напитки**

Избягвайте храни и напитки от 1 час преди до 1 час след ваксинация.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на тази ваксина.

### **Шофиране и работа с машини**

Няма основания да се предполага, че Dukoral ще повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини.

### **Dukoral съдържа натрий**

Dukoral съдържа около 1,1 g натрий на доза. Имайте това предвид, ако Вашата диета е с контролиран прием на натрий.

## **3. Как да приемате Dukoral**

Винаги приемайте тази ваксина точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

*Възрастни и деца над шестгодишна възраст:* Основната ваксинация се състои от 2 дози, . приемани перорално (през устата) на интервал от най-малко 1 седмица (най-много 6 седмици).

- Приемете 1<sup>та</sup> доза не по-късно от 2 седмици преди Вашето пътуване.
- Приемете 2<sup>та</sup> доза най-малко 1 седмица след 1<sup>та</sup> доза и поне 1 седмица преди Вашето пътуване.

Защитата започва около 1 седмица след последната доза.

За продължителна защита се препоръчва реваксинация в рамките на 2 години. Ако от Вашата последна доза от ваксината са изминали по-малко от 2 години, еднократната доза ще поднови защитата. Ако са изминали повече от 2 години след последната доза от ваксината, основната ваксинация (2 дози) трябва да се повтори.

*Деца на възраст от 2 до 6 години:* Основната ваксинация се състои от 3 дози, приемани перорално (през устата) на интервал от най-малко 1 седмица (най-много 6 седмици). Само половината от количеството буферен разтвор трябва да се смесва с ваксината.

- Дайте 1<sup>та</sup> доза на детето не по-късно от 3 седмици преди Вашето пътуване.
- Дайте 2<sup>та</sup> доза на детето най-малко 1 седмица след 1<sup>та</sup> доза.
- Дайте 3<sup>та</sup> доза най-малко една седмица след 2<sup>та</sup> доза и поне една седмица преди Вашето пътуване.

Защитата започва около 1 седмица след последната доза.

За продължителна защита се препоръчва реваксинация в рамките на 6 месеца. Ако от последната ваксинация са изминали по-малко от 6 месеца, еднократната доза ще поднови защитата. Ако са изминали повече от 6 месеца от последната ваксинация, основната ваксинация (3 дози) трябва да се повтори.

Ваксината представлява белезникава суспензия, която се предлага в стъклена бутилка за еднократна употреба. Всяка доза от ваксината е придружена от саше, което съдържа бели ефервесцентни гранули натриев хидрогенкарбонат. Гранулите трябва да бъдат разтворени в чаша студена вода и полученният буферен разтвор да бъде смесен с ваксината. Важно е да се използва буферният разтвор, тъй като той предпазва ваксината от киселината в стомаха. Изпийте ваксината в рамките на 2 часа след смесването с буферния разтвор.



Указания:



1. За да приготвите буферния разтвор, разтворете ефервесцентните гранули в чаша студена вода (около 150 ml).  
Не използвайте друга течност.  
*Деца от 2 до 6 години: излейте половината от буферния разтвор.*



2. Разклатете бутилката с ваксината (1 бутилка = 1 доза).



3. Добавете ваксината към буферния разтвор. Смесете добре и изпийте сместа.  
Изпийте ваксината в рамките на 2 часа след смесване с буферния разтвор. Избягвайте храните и напитките от 1 час преди до 1 час след ваксинация.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Dukoral**

Ако сте приели дозите на по-малък интервал от една седмица, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Тъй като всяка бутилка Dukoral съдържа само една доза, предозирането е малко вероятно. Ако сте приели повече от една доза наведнъж, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Dukoral**

Можете да приемете 2<sup>та</sup> доза Dukoral до 6 седмици след 1<sup>та</sup> доза (децата от 2 до 6 години трябва да приемат 3 дози). Ако са изминали повече от 6 седмици, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на тази ваксина, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Dukoral може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако почувствате някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- тежка диария със загуба на вода от организма;
- тежки алергични реакции, причиняващи подуване на лицето или гърлото, или задух.

Други нежелани реакции

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Диария, коремна болка, стомашни колики, куркане в корема, подут корем, стомашни газове и общ стомашен дискомфорт
- Главоболие

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Висока температура
- Общо неразположение, световъртеж
- Гадене (позиви за повръщане), повръщане, загуба на/намален апетит
- Подуване и дразнене вътре в носа и кашлица

Много редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Обрив
- Възпалено гърло, намалено усещане за вкус
- Изтощение/усещане за умора
- Изпотяване, тръпки
- Болка в ставите
- Безсъние

Други нежелани реакции (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

- Грипоподобни симптоми, респираторни симптоми, втрисане, генерализирана болка, слабост
- Копривна треска, сърбеж
- Подуване на лимфните жлези
- Изтръпване или мравучкане
- Високо кръвно налягане

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Dukoral

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Dukoral след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Продуктът в неотворена бутилка или саше, съхраняван във външната картонена опаковка, е стабилен при температура до 25 °C за период от 14 дни. В края на този период продуктът трябва да бъде използван или да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Dukoral

- Активните вещества са:  
31,25x10<sup>9</sup> бактерии\* от всеки от следните *V. cholerae* O1 щамове: Inaba класически биотип (инактивиран с топлина), Inaba El Tor биотип (инактивиран с формалин), Ogawa класически биотип (инактивиран с топлина), Ogawa класически биотип (инактивиран с формалин).  
Рекомбинантна В-субединица на холерен токсин (rCTB) 1 mg.  
\*Брой бактерии преди инактивацията
- Другите съставки в суспензията на ваксината са: натриев дихидрогенфосфат, динатриев хидроген фосфат, натриев хлорид и вода за инжекции.
- Ефервесцентните гранули съдържат натриев хидрогенкарбонат, лимонена киселина, натриев карбонат, захарин натрий, натриев цитрат и аромат на малина.

**Как изглежда Dukoral и какво съдържа опаковката**

Dukoral се предлага като суспензия и ефервесцентни гранули за перорална суспензия. Ваксината представлява белезникава суспензия, която се предлага в бутилка. Ефервесцентните гранули са бели, с аромат на малини и се доставят в саше.

Dukoral се предлага в опаковки с 1, 2 и 20 дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Швеция.

[infodukoral@valneva.com](mailto:infodukoral@valneva.com)

**Дата на последно преразглеждане на листовката ММ /ГГГГ**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.