

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dukoral suspension og brusegranulat til oral suspension
Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dosis vaccinesuspension (3 ml) indeholder:

- I alt $1,25 \times 10^{11}$ bakterier af følgende stammer:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klassisk biotype (varme-inaktiveret)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba El Tor, biotype (formalin-inaktiveret)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassisk biotype (varme-inaktiveret)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassisk biotype (formalin-inaktiveret)	31,25x10 ⁹ bakterier*
- Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg
(produceret i *V. cholerae* O1 Inaba, klassisk biotype, stamme 213)

* Bakterieindhold inden inaktivering.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat 2,0 mg, dinatriumhydrogenphosphatdihydrat 9,4 mg, natriumchlorid 26 mg, natriumhydrogencarbonat 3.600 mg, vandfri natriumcarbonat 400 mg, saccharinnatrium 30 mg, natriumcitrat 6 mg.

Én dosis indeholder ca. 1,1 g natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension og brusegranulat til oral suspension.

Suspensionen, der leveres i en flaske, er hvidlig. Brusegranulatet, der leveres i et brev, er hvidt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dukoral er indiceret til aktiv immunisering mod sygdomme, der skyldes *Vibrio cholerae* serogruppe O1, af voksne og børn fra 2 år, som skal rejse til endemiske/epidemiske områder.

Beslutningen om at anvende Dukoral skal træffes på baggrund af de officielle anbefalinger og under hensyntagen til den epidemiologiske foranderlighed samt risikoen for at pådrage sig sygdom i forskellige geografiske områder og under forskellige rejsebetingelser.

Dukoral må ikke erstatte beskyttende standardforanstaltninger. I tilfælde af diaré skal foranstaltninger til rehydrering iværksættes.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Primært vaccinationsforløb

Det primære standardforløb med vaccination med Dukoral mod kolera består af 2 doser til voksne og børn fra 6 år. Børn i alderen 2 til under 6 år skal have 3 doser. Doserne skal indgives med intervaller på mindst 1 uge. Hvis mere end 6 uger er forløbet mellem de enkelte doser, skal det primære immuniseringsforløb startes forfra.

Immuniseringen skal være fuldført mindst 1 uge inden en potentiel eksponering for *V. cholerae* O1.

Booster-dosis

For kontinuerlig beskyttelse mod kolera anbefales en enkelt booster-dosis inden for 2 år for voksne og børn fra 6 år og opefter, og inden for 6 måneder for børn i alderen 2 til 6 år. Der findes ingen kliniske effektdata vedrørende gentagelse med en booster-dosis. Immunologiske data og data vedrørende varigheden af beskyttelse tyder dog på, at en enkelt booster-dosis bør gives, hvis der er forløbet op til 2 år siden seneste vaccination for voksne og op til 6 måneder for børn i alderen 2-6 år. Hvis mere end 2 år er forløbet siden seneste vaccination (mere end 6 måneder for børn i alderen 2-6 år), bør det primære forløb gentages.

Børn under 2 år

Dukoral er givet til børn i alderen 1 til 2 år i undersøgelser af sikkerheden og immunogeniciteten, men den beskyttende effekt er endnu ikke undersøgt i denne aldersgruppe. Derfor anbefales det ikke, at Dukoral anvendes til børn under 2 år.

Eldre

Der er kun meget begrænsede data vedrørende vaccinsens beskyttende effekt hos personer på 65 år og derover.

Administration:

Vaccinen er beregnet til oral anvendelse. Vaccinesuspensionen skal inden indtagelse blandes med en bufferopløsning med natriumhydrogencarbonat. Vaccinen er til oral anvendelse. Før indtagelse skal vaccineopløsningen blandes med en natriumhydrogencarbonat-opløsning. Natriumhydrogencarbonatet udleveres som et brusegranulat, der skal opløses i et glas koldt vand (cirka 150 ml). Kloreret vand kan anvendes. Vaccinesuspensionen skal derefter blandes med bufferopløsningen og drikkes inden for 2 timer. Føde- og drikkevarer bør undgås i 1 time før og 1 time efter vaccination. Oral administration af andre præparater bør undgås i 1 time før og 1 time efter administration af Dukoral.

Børn fra 2 til 6 år: Halvdelen af bufferopløsningen kasseres, og den resterende del (cirka 75 ml) blandes med hele indholdet af flasken med vaccine.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller formaldehyd.

Administrationen af Dukoral bør udsættes, hvis personen, der skal vaccineres, lider af akut gastrointestinal sygdom eller akut sygdom med feber.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der findes ingen kliniske data vedrørende den beskyttende effekt af Dukoral mod kolera efter administration af booster-doser.

Dukoral giver beskyttelse specifikt mod *Vibrio cholerae* serogruppe O1. Immuniseringen beskytter ikke mod *V. cholerae* serogruppe O139 eller andre arter af *Vibrio*.

Der findes kun begrænsede data vedrørende immunogeniciteten og sikkerheden ved vaccinen ved anvendelse til HIV-inficerede personer. Vaccinens beskyttende effekt er ikke undersøgt. Immunisering af HIV-inficerede personer kan medføre midlertidige stigninger i virusmængden. Dukoral inducerer muligvis ikke beskyttende antistofniveauer hos personer med fremskreden HIV. Et studie til undersøgelse af effekt i en population med høj hiv-forekomst viste dog en beskyttelse på niveau med den i andre populationer.

Antistofrespons hos vaccinerede personer med endogen eller iatrogen immunsuppression kan være utilstrækkelig.

Der er anvendt formaldehyd i fremstillingsprocessen, og spormængder kan forekomme i det færdige produkt. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af vaccinen til personer med kendt overfølsomhed over for formaldehyd.

Dukoral indeholder ca. 1,1 g natrium pr. dosis, hvilket der skal tages højde for hos patienter på en kontrolleret natriumdiæt.

Vaccinen giver ikke fuldstændig beskyttelse, og det er vigtigt også at overholde de beskyttende standardforanstaltninger til forebyggelse af kolera.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vaccinen er syrelabil. Indtagelse af føde- og/eller drikkevarer vil forøge syreproduktionen i maven, og vaccinens effekt kan derved forringes. Føde- og drikkevarer bør derfor undgås i 1 time før og 1 time efter vaccination.

Oral administration af andre vacciner og præparater bør undgås i 1 time før og 1 time efter administration af Dukoral.

De foreløbige resultater af en klinisk undersøgelse, hvor et begrænset antal frivillige forsøgspersoner deltog, viste ingen interaktion med antistofreaktionen på Dukoral, da en levende oral vaccine (enterokapsler) mod tyfus blev givet samtidig med Dukoral. Immunreaktionen på levende tyfusvaccine blev ikke undersøgt i denne undersøgelse. En vaccine mod gul feber blev også givet samtidig med Dukoral, og der blev ikke observeret nogen interaktion med immunreaktionen på vaccinen mod gul feber. Immunreaktionerne på Dukoral blev ikke undersøgt. Ingen andre vacciner/lægemidler, herunder oral poliovaccine og malariamidler, er blevet givet samtidig med Dukoral i kliniske undersøgelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der findes ingen data fra dyrestudier vedrørende reproduktionstoksiciteten. Efter nøje vurdering af fordele kontra risici kan vaccinen gives til gravide og ammende kvinder, om end der ikke er foretaget nogen kliniske undersøgelser af vaccinens anvendelse til denne gruppe.

Under en massevaccinationskampagne, der blev gennemført i Zanzibar, fik 196 gravide kvinder mindst én dosis Dukoral. Der var ingen statistisk signifikant evidens for en skadelig virkning af eksponering for Dukoral under graviditet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke påvist nogen påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved Dukoral blev vurderet i kliniske studier med deltagelse af såvel voksne som børn på 2 år og opefter, der blev gennemført i lande, der var både endemiske og ikke-endemiske for kolera og enterotoksigen *Escherichia coli* (ETEC), der producerer varmelabile enterotoksiner (LT). Mere end 94.000 doser Dukoral blev indgivet under de kliniske studier. Vurderingen af sikkerheden varierede fra studie til studie for så vidt angår overvågningsmetode, symptomdefinition samt tidspunkt for opfølgning. I de fleste af studierne blev bivirkningerne vurderet ved hjælp af passiv overvågning. De hyppigst indberettede bivirkninger, såsom gastrointestinale symptomer og herunder mavesmerter, diaré, tynd afføring, nausea og opkastninger, forekom med ensartet hyppighed i grupperne, der fik henholdsvis vaccine og placebo.

Klassificering af hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anføres først.

Metabolisme og ernæring

Sjælden	Ingen appetit/mangel på appetit
Meget sjældne	Dehydrering

Nervesystemet

Ikke almindelig	Hovedpine
Sjælden	Svimmelhed
Meget sjælden	Omtågethed, insomni, besvimelse, nedsat smagsans

Luftveje, thorax og mediastinum

Sjælden	Respiratoriske symptomer (herunder rhinitis og hoste)
---------	---

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig	Diaré, mavekramper, mavesmerter, skvulpen (luft) i maven, ubehag i maven
Sjælden	Opkastning, nausea
Meget sjælden	Ondt i halsen, dyspepsi

Hud og subkutane væv

Meget sjælden	Svedtendens, udslæt
---------------	---------------------

Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget sjælden	Ledsmerter
---------------	------------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjælden	Feber, utilpashed
Meget sjælden	Træthed, kulderystelser

Bivirkninger observeret under overvågningen efter markedsføring af produktet

Yderligere bivirkninger, der blev indberettet under overvågningen efter markedsføring af vaccinen, er beskrevet i nedenstående.

Infektioner og parasitære sygdomme: Gastroenteritis

Blod og lymfesystem: Lymfadenitis

Nervesystemet: Paræstesi

Vaskulære sygdomme: Hypertension

Luftveje, thorax og mediastinum: Dyspnø, øget sputum

Mave-tarm-kanalen: Flatulens

Hud og subkutane væv: Urticaria, angioødem, pruritus

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Smerter, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Data vedrørende overdosering er begrænsede. De indberettede bivirkninger svarer til dem, der ses efter den anbefalede dosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Bakterielle vacciner, ATC-kode: J07AE01

Virkningsmekanisme

Vaccinen indeholder hele dræbte *V. cholerae* O1 -bakterier og den rekombinante non-toksiske B-subenhed af koleratoksinet (CTB). Bakteriestammer af både Inaba og Ogawa serotyper samt af El Tor og klassiske biotyper er indeholdt i vaccinen. Dukoral administreres oralt med bicarbonatbuffer, som beskytter antigenerne mod mavesyre. Vaccinen virker ved at inducere antistoffer mod både de bakterielle komponenter og CTB. De antibakterielle antistoffer i tarmene forhindrer bakterierne i at hæfte på tarmvæggen og hæmmer dermed kolonisering af *V. cholerae* O1. De antitoksin antistoffer i tarmene forhindrer koleratoksinet i at binde til tarmenes slimhindeoverflade og forebygger derved de toksinmedierede symptomer på diaré.

Det varmelabile toksin (LT) af enterotoksigen *E. coli* (ETEC) ligner CTB strukturelt, funktionelt og immunologisk. De to toksiner krydsreagerer immunologisk.

Effektivitet over for kolera

Effektiviteten over for kolera blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier, der blev gennemført i Bangladesh (endemisk område) og Peru (ikke-endemisk område). Antal deltagende personer, doseringsregimer samt opfølgningsperioder er vist i nedenstående tabel.

Sted	År	Doseringsregimen	Antal (aldersgruppe)	Opfølgning
Kolera				
Bangladesh	1985-88	3 doser med 6 ugers interval	89.152 (2-65 år)	6 mdr.-5 år
Peru, militær	1994	2 doser med 7-11 dages interval	1.563 (18-65 år)	5 mdr.
Peru, Pampas	1993-95	2 doser med 2 ugers interval og en booster-dosis 1 år efter	21.924 (2-65 år)	2 år

I feltstudier i Bangladesh var den beskyttende effekt af Dukoral i den samlede population 85% (95% CI: 56, 95, Per-protocol-analyse) i de første 6 måneder af opfølgningsperioden. Varigheden af vaccinnens beskyttelse varierede efter alder: 6 måneder for børn og 2 år for voksne (se nedenstående

tabel). En forberedende analyse indikerede, at 2 vaccinedoser var lige så effektive som 3 vaccinedoser til voksne.

Tabel: Beskyttende effekt mod kolera i studiet i Bangladesh (per-protocol-analyse)

	Beskyttende effekt, % (95% CI)	
	Voksne og børn > 6 år	Børn 2-6 år:
6 mdr.	76 (30, 92)	100
1. år	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2. år	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

I det andet studie, der blev gennemført i Peru med deltagelse af rekrutter fra militæret, var den kortsigtede beskyttende effekt mod kolera efter 2 vaccinedoser 85% (95% CI: 36, 97, per-protocol-analyse). Det tredje studie, et feltstudie, der blev gennemført i Peru, viste ingen beskyttende effekt mod kolera i det første år. Efter en booster-dosis 10-12 måneder efter den primære immunisering var den beskyttende effekt i det andet år 60,5% (95% CI: 28, 79).

Den beskyttende virkning mod kolera blev undersøgt i forbindelse med to massevaccinationskampagner, der blev gennemført i Mozambique (december 2003 til januar 2004) og Zanzibar (februar 2009 til maj 2010).

I case-kontrol-studiet, der blev gennemført i forbindelse med massevaccinationskampagnen i Mozambique, var den beskyttende virkning efter 2 doser Dukoral 84% (95% CI 43-95, per-protocol-analyse; $p=0,005$) for de første 5 måneders opfølgning.

I den longitudinale kohorteanalyse, der blev gennemført i forbindelse med massevaccinationskampagnen i Zanzibar, var den beskyttende virkning efter 2 doser Dukoral 79% (95% CI 47-92) for en opfølgningsperiode på 15 måneder. Udover den direkte beskyttelse blev det vist, at Dukoral yder betydelig indirekte beskyttelse (flokbeskyttelse) i det undersøgte miljø.

Den beskyttende effekt af Dukoral mod kolera efter gentagelse med en booster-vaccination er ikke undersøgt.

Immunogenicitet

Der er ikke fundet nogen anerkendte immunologiske korrelater for beskyttelse mod kolera efter oral vaccination. Der er ringe sammenhæng mellem antistofreaktionerne i serum (herunder den vibriocide antistofreaktion) og beskyttelsen. Lokalt producerede sekretoriske IgA-antistoffer i intestina medierer sandsynligvis en beskyttende immunitet.

Vaccinen inducerede antitoksine IgA-reaktioner i intestina hos 70-100% af de vaccinerede personer. Vibriocide antistoffer i serum mod de bakterielle komponenter blev set hos 35-55% af de vaccinerede personer og antitoksiske antistoffer hos 78-87% af de vaccinerede personer. En booster-dosis udløste en anamnestic reaktion, hvilket kan tyde på en immunhukommelse. Den immunologiske hukommelses varighed blev vurderet til at være mindst 2 år for voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Det er ikke foretaget nogen undersøgelse af de prækliniske sikkerhedsdata for vaccinen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Suspension:

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

Brusegranulat:

Natriumhydrogencarbonat
Citronsyre
Natriumcarbonat, vandfrit
Saccharinnatrium
Natriumcitrat
Hindbæraroma

6.2 Uforligeligheder

Dukoral må kun blandes med det medfølgende brusegranulat, der opløses i vand. Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Når brusegranulatet er opløst i vand, og vaccinesuspensionen er tilsat, skal blandingen drikkes inden for 2 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.

I uåbnet flaske og brev og opbevaret i den ydre karton er præparatet stabilt ved temperaturer op til 25°C i en periode på 14 dage. Efter denne periode skal præparatet anvendes eller kasseres.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Vaccinesuspensionen er i mængder a 3 ml fyldt i flaske (type I-glas) med gummiprop (brombutylgummi) og skruelåg.

Brusegranulatet er i mængder a 5,6 g fyldt i breve med et indvendigt lag af polyester/LD-polyethylen og et udvendigt lag af aluminium/LD-polyethylen.

Hver dosis vaccine leveres med 1 brev brusegranulat.

Pakningsstørrelser: 1x1 dosis, 2x1 dosis, 20x1 dosis
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brusegranulatet skal opløses i cirka 150 ml koldt vand. Flasken med vaccinen skal rystes forsigtigt, og vaccinesuspensionen sættes herefter til bufferopløsningen og blandes grundigt, så man får en farveløs, let opaliserende opløsning.

Børn fra 2 til 6 år: Halvdelen af bufferopløsningen kasseres, og den resterende del (cirka 75 ml) blandes med hele indholdet af flasken med vaccine.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/263/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2004

Dato for seneste fornyelse: 25. marts 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Sverige

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til den ændrede artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af denne markedsføringstilladelse skal underrette Europa-Kommissionen om markedsføringsplanerne for det lægemiddel, der er godkendt ved denne beslutning.

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DUKORAL – 1 dosis pakning, 2x1 dosis pakning, 20x1 dosis pakning (ydre emballage)
Indeholder blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DUKORAL suspension og brusegranulat til oral suspension
Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Aktive stoffer: 1 dosis indeholder

- $31,25 \times 10^9$ bakterier* af hver af følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktiveret), Inaba El Tor biotype (formalin-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktiveret), Ogawa klassisk biotype (formalin-inaktiveret).
- Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg.

*bakterieindhold inden inaktivering

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Der er yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 ml suspension i en flaske og 5,6 g brusegranulat i et brev.

1 dosis

2x1 dosis

20x1 dosis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Vaccinen skal blandes med bufferopløsning inden brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Valneva Sweden AB

105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/263/001 1 dosis

EU/1/03/263/002 2x1 dosis

EU/1/03/263/003 20x1 dosis

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

DUKORAL

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DUKORAL – 20x1 dosis pakning (indre emballage for 20 flasker med vaccine)**

Ingen blå boks inkluderet

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DUKORAL, suspension

Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Aktive stoffer: 1 dosis indeholder

- $31,25 \times 10^9$ bakterier* af hver af følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktiveret), Inaba El Tor biotype (formalin-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktiveret), Ogawa klassisk biotype (formalin-inaktiveret).
- Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg.

*bakterieindhold inden inaktivering

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Der er yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 ml suspension i en flaske.

20x1 dosis

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Vaccinen skal blandes med bufferopløsning inden brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Valneva Sweden AB

105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/263/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DUKORAL – 20x1 dosis pakning (indre emballage for 20 brev med natriumhydrogencarbonat)
Ingen blå boks inkluderet

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Natriumhydrogencarbonat
Brusegranulat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium. Der er yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20x5,6 g

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Skal anvendes sammen med DUKORAL.
Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato MM/ÅÅÅÅ

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/263/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

DUKORAL, etiket til flaske 1 dosis

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DUKORAL suspension
Oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (3 ml)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Natriumhydrogencarbonat 5,6 g brev

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Natriumhydrogencarbonat brusegranulat
Oral anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Skal anvendes sammen med DUKORAL.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5,6 g

6. ANDET

Valneva Sweden AB, Sverige

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

DUKORAL suspension og brusegranulat til oral suspension

Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral).

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Dukoral til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.
- Vaccinen skal blandes med bufferopløsningen som beskrevet i denne indlægsseddel. Se afsnit 3.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Dukoral
3. Sådan skal De tage Dukoral
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dukoral er en oral vaccine mod kolera, der stimulerer immunforsvaret i tarmen. Vaccinen beskytter voksne og børn fra 2-års-alderen mod kolera.

Dukoral får kroppen til at danne sin egen beskyttelse mod kolera. Når De har fået vaccinen, danner Deres krop nogle stoffer, der kaldes antistoffer. Antistofferne bekæmper de kolerebakterier og det giftstof, der forårsager diaré.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Dukoral

Tag ikke Dukoral

- hvis De er allergisk over for et af indholdsstofferne i vaccinen (angivet i afsnit 6) eller formaldehyd.
- hvis De lider af akut mavesygdom eller infektion med feber (vaccinationen skal så udsættes).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Dukoral

- hvis De tager et lægemiddel, der påvirker immunsystemet
- hvis De har en sygdom i immunsystemet (f.eks. aids).

Vaccinen kan give Dem et lavere beskyttelsesniveau, end det giver personer med et rask immunsystem.

Vaccinen giver ikke fuldstændig beskyttelse, og det er vigtigt at overholde anbefalingerne vedrørende kost og hygiejne for at undgå diaré.

Børn

Denne vaccine må ikke gives til børn under 2 år, da beskyttelsen ikke er undersøgt i denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med Dukoral

Fortæl det altid til lægen, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Tag ikke anden medicin fra 1 time før indtil 1 time efter indtagelse af vaccinen.

Brug af Dukoral sammen med mad og drikke

Undgå indtagelse af føde- og drikkevarer fra 1 time før indtil 1 time efter indtagelse af vaccinen.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager vaccinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke grund til at tro, at Dukoral vil påvirke Deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Dukoral indeholder natrium

Dukoral indeholder ca. 1,1 g natrium pr. dosis. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal De tage hensyn hertil.

3. Sådan skal De tage Dukoral

Brug altid denne vaccine nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen.

Voksne og børn fra 6 år: Den primære vaccination er 2 doser, der skal tages oralt (gennem munden) med mindst 1 uges (og op til 6 ugers) mellemrum.

- Tag den første dosis senest 2 uger inden Deres rejse.
- Tag den anden dosis mindst 1 uge efter den første dosis og mindst 1 uge inden Deres rejse.

Det tager cirka 1 uge efter den sidste dosis, før beskyttelsen sætter ind. Af hensyn til den fortsatte beskyttelse anbefales en ny vaccination inden for 2 år. Hvis De har fået Deres sidste dosis af vaccinen mindre end 2 år tidligere, vil en enkelt dosis kunne forny beskyttelsen. Hvis der er forløbet mere end 2 år siden Deres sidste vaccinedosis, bør den primære vaccination (2 doser) gentages.

Børn fra 2 til 6 år: Den primære vaccination er 3 doser, der skal tages oralt (gennem munden) med mindst 1 uges (og op til 6 ugers) mellemrum. Kun halvdelen af bufferopløsningen skal blandes med vaccinen.

- Giv barnet den første dosis senest 3 uger inden Deres rejse.
- Giv barnet den anden dosis mindst 1 uge efter den første dosis.
- Giv barnet den tredje dosis mindst 1 uge efter den anden dosis og mindst 1 uge inden Deres rejse.

Det tager cirka 1 uge efter den sidste dosis, før beskyttelsen sætter ind.

Af hensyn til den fortsatte beskyttelse anbefales en ny vaccination inden for 6 måneder. Hvis De har fået Deres sidste dosis af vaccinen mindre end 6 måneder tidligere, er, vil en enkelt dosis kunne forny beskyttelsen. Hvis der er forløbet mere end 6 måneder siden Deres sidste vaccinedosis, bør den primære vaccination (3 doser) gentages.

Vaccinen er en hvidlig opløsning (suspension), der leveres i en flaske med en enkelt dosis. Hver dosis af vaccinen leveres sammen med et brev, der indeholder et hvidt brusegranulat med natriumhydrogencarbonat. Granulatet skal opløses i et glas koldt vand, og vaccinen skal blandes med den dermed fremstillede bufferopløsning. Det er vigtigt at bruge bufferopløsningen, da den beskytter vaccinen mod mavesyren.

Vaccinen skal drikkes inden for 2 timer efter opblanding med bufferopløsningen.

Brugsanvisning:



1. Bufferopløsningen fremstilles ved at opløse brusegranulatet i et glas koldt vand (cirka 150 ml).
Brug ikke nogen anden væske.
Børn i alderen 2-6 år: Halvdelen af bufferopløsningen kasseres.



2. Flasken med vaccinen omrystes (1 flaske = 1 dosis).



3. Vaccinen tilsættes i bufferopløsningen. Blandes grundigt og drikkes.
Drik vaccinen inden for 2 timer efter opblanding med bufferopløsningen.
Undgå mad og drikke fra 1 time inden og indtil 1 time efter indtagelse af vaccinen.

Hvis De har taget for meget Dukoral

Kontakt Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De har taget doserne med mindre end 1 uges mellemrum.

Overdosering er usandsynligt, da hver flaske med Dukoral kun indeholder én dosis.

Kontakt Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De har taget mere end én dosis på en gang.

Hvis De har glemt at tage Dukoral

De kan tage den anden dosis af Dukoral op til 6 uger efter den første dosis (børn på 2-6 år skal tage 3 doser). Kontakt Deres læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er forløbet mere end 6 uger.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks en læge, hvis De får følgende alvorlige bivirkninger:

- kraftig diaré med væsketab fra kroppen
- alvorlige allergiske reaktioner, der medfører hævelse i ansigt eller hals samt åndedrætsbesvær

Andre bivirkninger:

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer)

- Diaré, mavepine, mavekramper, skvulpen i maven, oppustet mave, luft i maven, generelt ubehag i maven
- Hovedpine.

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1.000 personer)

- Feber
- Generel utilpashed, svimmelhed
- Kvalme, opkastning, ingen appetit/nedsat appetit
- Hævelse og irritation i næsen samt hoste.

Meget sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10.000 personer)

- Udslæt

- Halssmerter, nedsat smagssans
- Udmattethed, træthed
- Svedtendens skælven
- Ledsmerter
- Søvnbesvær.

Andre bivirkninger (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Influenzalignende symptomer, symptomer fra luftvejene, kulderystelser, generelle smerter, svaghed
- Nældefeber, kløe
- Hævede lymfekirtler
- Følelsesløshed eller snurrende og prikkende fornemmelse
- Forhøjet blodtryk.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Dukoral efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.

I uåbnet flaske og brev og opbevaret i den ydre karton er præparatet stabilt ved temperaturer op til 25°C i en periode på 14 dage. Efter denne periode skal præparatet anvendes eller kasseres.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dukoral indeholder:

- Aktive stoffer:
31,25x10⁹ bakterier* af hver af følgende V. cholerae O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varme-inaktiveret), Inaba El Tor biotype (formalin-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (varme-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (formalin-inaktiveret).
Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg.
*bakterieindhold inden inaktivering
- Øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen: natriumdihydrogenphosphat, dinatriumhydrogenphosphat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
- Brusegranulatet indeholder natriumhydrogencarbonat, citronsyre, natriumcarbonat, saccharinnatrium, natriumcitrat og hindbærearoma.

Udseende og pakningsstørrelser

Dukoral leveres som en suspension og brusegranulat til oral suspension. Vaccinen er en hvidlig suspension i en flaske. Brusegranulatet er hvidt med hindbærearoma og leveres i et brev.

Dukoral fås i pakninger med 1, 2 og 20 doser. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Sverige.

infodukoral@valneva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.