

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dukoral suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik
Choleravaccin (geïnactiveerd, oraal)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dosis van de vaccinsuspensie (3 ml) bevat:

- in totaal $1,25 \times 10^{11}$ bacteriën van de volgende stammen:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotype El Tor (geïnactiveerd met formaline)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassiek biotype (geïnactiveerd met formaline)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
- recombinant choleratoxine subunit B (rCTB) 1 mg
(geproduceerd in *V. cholerae* O1 Inaba, klassiek biotype stam 213.)

* Bacterietelling vóór inactivatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat 2,0 mg, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat 9,4 mg, natriumchloride 26 mg, natriumwaterstofcarbonaat 3600 mg, natriumcarbonaat watervrij 400 mg, sacharinenatrium 30 mg, natriumcitraat 6 mg.

Eén dosis bevat ongeveer 1,1 g natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik.

De in een fles geleverde suspensie heeft een witachtige kleur. Het in een sachet geleverde bruisgranulaat is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dukoral is geïndiceerd voor actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar tegen de door *Vibrio cholerae* serogroep O1 veroorzaakte ziekte wanneer zij gebieden gaan bezoeken waar deze ziekte endemisch/epidemisch heerst.

Het gebruik van Dukoral moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen waarbij de variabiliteit van de epidemiologie en het risico dat men in verschillende geografische gebieden en onder verschillende reisomstandigheden met de ziekte kan worden besmet mee in overweging zijn genomen.

Dukoral is geen vervanging van standaard beschermingsmaatregelen. Bij diarree moet een rehydratiebehandeling worden ingesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schema voor primaire vaccinatie

De standaard primaire vaccinatie met Dukoral tegen cholera bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar bestaat uit 2 doses. Kinderen van 2 tot jonger dan 6 jaar moeten 3 doses krijgen toegediend. De doses moeten met een tussenpoos van ten minste één week worden toegediend. Als er tussen het toedienen van twee doses meer dan 6 weken zijn verstreken, moet de primaire immunisatie opnieuw worden opgestart.

De immunisatie moet ten minste 1 week vóór eventuele blootstelling aan *V. cholerae* O1 voltooid zijn.

Boosterdosis

Voor continue bescherming tegen cholera wordt een enkelvoudige boosterdosis binnen de 2 jaar voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar en binnen de 6 maanden voor kinderen van 2 tot 6 jaar aanbevolen. Er zijn geen gegevens over klinische werkzaamheid bij herhaalde booster doses gegenereerd. De immunologische gegevens en de gegevens over de duur van de bescherming duiden er echter op dat als sinds de laatste vaccinatie ten hoogste 2 jaar verstreken zijn voor volwassenen en ten hoogste 6 maanden voor kinderen in de leeftijd van 2-6 jaar, een enkelvoudige boosterdosis gegeven moet worden. Als sinds de laatste vaccinatie meer dan 2 jaar verstreken zijn (meer dan 6 maanden voor kinderen in de leeftijd van 2-6 jaar), moet de primaire vaccinatie worden herhaald.

Kinderen jonger dan 2 jaar

In veiligheids- en immunogeniciteitsstudies is Dukoral aan kinderen tussen 1 en 2 jaar oud gegeven, maar de beschermende werkzaamheid is in deze leeftijdscategorie niet onderzocht. Dukoral wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen

Er zijn slechts zeer weinig gegevens over de beschermende werkzaamheid van het vaccin bij mensen van 65 jaar en ouder.

Wijze van toediening

Het vaccin is bestemd voor oraal gebruik. Voorafgaand aan inname moet de vaccinsuspensie gemengd worden met een bufferoplossing (natriumwaterstofcarbonaat).

Het natriumwaterstofcarbonaat wordt geleverd als bruisgranulaat, dat in een glas koud water (ongeveer 150 ml) moet worden opgelost. Men kan hiervoor gechloreerd water gebruiken. De vaccinsuspensie moet vervolgens worden vermengd met de bufferoplossing en binnen 2 uur worden opgedronken. Van één uur voor tot één uur na de vaccinatie moeten voedsel en dranken worden vermeden. Van één uur voor tot één uur na toediening van Dukoral moet orale toediening van andere geneesmiddelen worden vermeden.

Kinderen van 2 tot 6 jaar: de helft van de bufferoplossing wordt weggedaan en het restant (ongeveer 75 ml) wordt vermengd met de gehele inhoud van de fles met vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor formaldehyde.

De toediening van Dukoral moet worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute gastro-intestinale aandoening of een acute aandoening met koorts lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de beschermende werkzaamheid van Dukoral tegen cholera na toediening van booster doses.

Dukoral biedt specifiek bescherming tegen *Vibrio cholerae* serogroep O1. Immunisatie beschermt niet tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species.

Er zijn m.b.t. met HIV geïnfecteerden beperkte gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit en de veiligheid van het vaccin. De beschermende werkzaamheid van het vaccin is niet onderzocht. Immunisatie van met HIV geïnfecteerden kan resulteren in een voorbijgaande verhoging van de virusbelasting. De kans bestaat dat Dukoral bij patiënten met Aids in een vergevorderd stadium niet in staat is het afweersysteem aan te zetten tot de aanmaak van een beschermende hoeveelheid antistoffen. Een werkzaamheidsstudie bij een populatie met een hoge HIV-prevalentie toonde echter dezelfde bescherming als bij andere populaties.

De antistofrespons bij vaccins met endogene of iatrogene immunosuppressie kan onvoldoende zijn.

Tijdens het productieproces wordt formaldehyde gebruikt, waarvan spoortjes in het eindproduct kunnen worden aangetroffen. Bij mensen met een formaldehydeovergevoeligheid moet het vaccin voorzichtig worden toegepast.

Dukoral bevat ongeveer 1,1 g natrium per dosis. Patiënten die een gecontroleerd natriumdiet volgen dienen hiermee rekening te houden.

Het vaccin biedt geen volledige bescherming, het is dan ook belangrijk om daarnaast ook de standaard beschermende maatregelen ter preventie van cholera in acht te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het vaccin is zuurlabiel. Door het gebruik van voedsel en/of dranken neemt de zuurproductie in de maag toe, waardoor het effect van het vaccin kan worden verstoord. Daarom moeten voedsel en dranken van één uur voor tot één uur na de vaccinatie worden vermeden.

Orale toediening van andere vaccins en geneesmiddelen moet worden vermeden van één uur voor tot één uur na toediening van Dukoral.

Uit de voorlopige resultaten van een klinisch onderzoek met een beperkt aantal vrijwilligers bleek geen interactie met de antistofrespons op Dukoral wanneer tegelijk met Dukoral een levend oraal buiktyfusvaccin (enterocapsule) werd toegediend. De immuunrespons op levend buiktyfusvaccin werd niet in dit onderzoek onderzocht. Evenzo werd een gelekoortsvaccin gelijktijdig met Dukoral toegediend, waarbij geen interactie werd waargenomen met de immuunrespons op het gelekoortsvaccin. De immuunresponsen op Dukoral werden niet onderzocht. Er zijn in klinische studies geen andere vaccins/geneesmiddelen, met inbegrip van oraal poliovaccin en malariamiddelen, gelijktijdig met Dukoral toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar over reproductietoxiciteit. Na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's mag het vaccin worden toegediend aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, hoewel aan dit onderwerp geen specifieke klinische onderzoeken zijn gewijd.

Tijdens een grootschalige vaccinatiecampaigned in Zanzibar kregen 196 zwangere vrouwen minstens één dosis Dukoral toegediend. Er was geen statistisch significant bewijs van een schadelijk effect van blootstelling aan Dukoral tijdens de zwangerschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen bewijs van effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Dukoral is beoordeeld in klinische trials, waaraan door zowel volwassenen als kinderen vanaf 2 jaar werd deelgenomen, uitgevoerd in endemische en niet-endemische landen voor cholera en enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC) die warmtelabel enterotoxine (LT) produceert. Tijdens de klinische trials werden meer dan 94.000 doses Dukoral toegediend. De evaluatie van de veiligheid verschilde tussen de trials onderling met betrekking tot de surveillancemethode, de definitie van symptomen en de duur van de follow-up. In de meerderheid van de onderzoeken werden de bijwerkingen middels passieve surveillance beoordeeld. De bijwerkingen die het vaakst werden gerapporteerd, zoals gastro-intestinale symptomen als buikpijn, diarree, dunne ontlasting, misselijkheid en braken, kwamen in de vaccin- en de placebogroepen met een vergelijkbare frequentie voor.

Frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden Weinig of geen eetlust

Zeer zelden Dehydratatie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms Hoofdpijn

Zelden Duizeligheid

Zeer zelden Sufheid, slapeloosheid, flauwvallen, verminderde smaakzin

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden Luchtwegklachten (waaronder rhinitis en hoesten)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms Diarree, buikkamp, buikpijn, geborrel in de maag/buik (gas), ongemakkelijk gevoel in de buik

Zelden Braken, misselijkheid

Zeer zelden Keelpijn, dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden Zweten, vluchtig exantheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden Gewrichtspijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden Koorts, malaise

Zeer zelden Vermoeidheid, rillingen

Bijwerkingen, gemeld in het postautorisatieveiligheidsonderzoek

De bijkomende bijwerkingen, gemeld in het postautorisatieveiligheidsonderzoek, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen: Gastro-enteritis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Lymfadenitis

Zenuwstelselaandoeningen: Paresthesie

Bloedvataandoeningen: Hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Dyspneu, verhoogde sputumproductie

Maagdarmstelselaandoeningen: Flatulentie

Huid- en onderhuidaandoeningen: Urticaria, angio-oedeem, pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Pijn, griepachtige verschijnselen, asthenie, koude rillingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn weinig gegevens over overdosering. De gerapporteerde bijwerkingen komen overeen met de bijwerkingen na toediening van de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bacteriële vaccins, ATC-code: J07AE01

Werkingsmechanisme

Het vaccin bevat gedode gehele *V. cholerae* O1-bacteriën en het recombinante niet-toxische choleratoxine subunit B (CTB). Bacteriestammen van zowel het Inaba- als het Ogawa-serotype en van zowel het biotype El Tor als het klassieke biotype zijn in het vaccin opgenomen. Dukoral wordt oraal ingenomen met bicarbonaatbuffer, die de antigenen tegen maagzuur beschermt. Het vaccin is werkzaam doordat het aanzet tot de vorming van antistoffen tegen zowel de bacteriële bestanddelen als het CTB. De antibacteriële intestinale antistoffen voorkomen dat de bacterie de darmwand aanvalt en verhinderen daardoor kolonisatie van *V. cholerae* O1. De antitoxine intestinale antistoffen voorkomen dat het choleratoxine zich aan het oppervlak van de darmmucosa hecht en voorkomen zodoende de symptomen van toxinegedieerde diarree.

Het warmtelabiele toxine (LT) van enterotoxigene *E. coli* (ETEC) is structureel, functioneel en immunologisch vergelijkbaar met CTB. De twee toxinen zijn immunologisch kruisreactief.

Werkzaamheid tegen cholera

De werkzaamheid tegen cholera is beoordeeld in drie gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde klinische trials, uitgevoerd in Bangladesh (endemisch gebied) en Peru (niet-endemisch gebied). In onderstaande tabel staan de aantallen geworven patiënten, de toedieningsregimes en de follow-up-periodes weergegeven.

Onderzoekslocatie	Jaar	Toedieningsregime	Aantal (leeftijdscategorieën)	Follow-up
Cholera				
Bangladesh	1985-88	3 doses met tussenpozen van 6 weken	89.152 (2-65 jaar)	6 maanden-5 jaar
Peru, militairen	1994	2 doses 7-11 dagen na elkaar	1.563 (18-65 jaar)	5 maanden
Peru, Pampas	1993-95	2 doses met een interval van 2 weken en een booster dosis 1 jaar later	21.924 (2-65 jaar)	2 jaar

In het veldonderzoek in Bangladesh was de beschermende werkzaamheid van Dukoral in de gehele populatie 85% (95% BI: 56, 95, protocollaire analyse) gedurende de eerst 6 maanden follow-up. De duur van de bescherming door het vaccin verschilde per leeftijdscategorie, van 6 maanden bij kinderen tot 2 jaar bij volwassenen (zie onderstaande tabel). Een verkennende analyse duidde erop dat bij volwassenen 2 doses vaccin even effectief lijken als 3 doses.

Tabel: Beschermende werkzaamheid tegen cholera in het Bangladesh-onderzoek (protocollaire analyse)

	Beschermende werkzaamheid, % (95% BI)	
	Volwassenen en kinderen > 6 jaar	Kinderen 2-6 jaar
6 maanden	76 (30, 92)	100
1 ^e jaar	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2 ^e jaar	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

In de tweede trial, uitgevoerd in Peru, waarvoor militaire rekruten waren geworven, was de beschermende werkzaamheid op korte termijn tegen cholera na 2 doses vaccin 85% (95% BI: 36, 97, protocollaire analyse). In het derde onderzoek, een in Peru uitgevoerd veldonderzoek, werd gedurende de eerste vijf jaar geen enkele beschermende werkzaamheid tegen cholera aangetoond. Na een booster dosis 10-12 maanden na de primaire immunisatie was de beschermende werkzaamheid in het tweede jaar 60,5% (95% BI: 28,79).

De beschermende werkzaamheid tegen cholera werd onderzocht tijdens twee grootschalige vaccinatiecampagnes in Mozambique (december 2003 – januari 2004) en Zanzibar (februari 2009 – mei 2010).

In het casuscontroleonderzoek dat tijdens de grootschalige vaccinatiecampagne in Mozambique werd verricht, bedroeg de beschermende werkzaamheid van 2 doses Dukoral 84% (95% BI: 43, 95; per-protocolanalyse; p=0,005) gedurende de eerste 5 maanden van de follow-up.

In de longitudinale cohortanalyse die tijdens de grootschalige vaccinatiecampagne in Zanzibar werd verricht, bedroeg de beschermende werkzaamheid na 2 doses Dukoral 79% (95% BI: 47, 92) gedurende een follow-upperiode van 15 maanden. Naast de directe bescherming werd aangetoond dat Dukoral significante indirecte (groeps-)bescherming biedt in de onderzochte setting.

Naar de beschermende werkzaamheid van Dukoral na herhaalde boostervaccinaties is geen onderzoek gedaan.

Immunogeniciteit

Er zijn na orale vaccinatie geen bewezen immunologische correlaten van bescherming tegen cholera vastgesteld. Er is weinig correlatie tussen serumantistofresponsen, met inbegrip van vibriocidale antistofrespons, en bescherming. Lokaal geproduceerde secretore IgA-antistoffen in de darmen mediëren waarschijnlijk de beschermende immuniteit.

Het vaccin induceerde bij 70-100% van de gevaccineerde proefpersonen een intestinale antitoxine IgA-respons. Vibriocidale antistoffen in serum tegen de bacteriële bestanddelen werden bij 35-55% van de gevaccineerde proefpersonen en antitoxische antistoffen werden bij 78-87% van de gevaccineerde proefpersonen gezien. Een boosterdosering riep een anamnestiche respons op, hetgeen op een immuungeheugen duidt. Het immuungeheugen bleef bij volwassenen naar schatting 2 jaar in stand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen preklinisch veiligheidsonderzoek met het vaccin uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suspensie:

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat

Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat

Natriumchloride

Water voor injectie

Bruisgranulaat:

Natriumwaterstofcarbonaat

Citroenzuur

Natriumcarbonaat, watervrij

Sacharinenatrium

Natriumcitraat

Frambozensmaakstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dukoral mag uitsluitend worden gemengd met het meegeleverde bruisgranulaat opgelost in water. Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Nadat het bruisgranulaat in water is opgelost en de vaccinsuspensie eraan toegevoegd is, moet het mengsel binnen 2 uur worden opgedronken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Het product in de ongeopende fles en het ongeopend sachet, indien bewaard in de buitenverpakking, is bij een temperatuur tot 25°C stabiel gedurende een periode van 14 dagen. Na deze periode moet het product gebruikt of afgevoerd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De vaccinsuspensie wordt in een hoeveelheid van 3 ml in flesjes (glas type I) met een rubber stop (broombutylrubber) en een schroefdop afgeleverd.

Het bruisgranulaat wordt in een hoeveelheid van 5,6 g in een sachet met een binnenlaag van polyester/LD-polyethyleen en een buitenlaag van aluminium/LD-polyethyleen afgeleverd.

Elke dosis vaccin wordt geleverd met één sachet met bruisgranulaat.

Verpakkingsgrootte: 1 x 1 dosis, 2 x 1 dosis, 20 x 1 dosis

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het bruisgranulaat moet in ongeveer 150 ml koud water worden opgelost. De fles met het vaccin moet voorzichtig geschud worden en de vaccinsuspensie moet vervolgens aan de bufferoplossing worden toegevoegd en goed worden gemengd zodat een kleurloze iets opalescent oplossing ontstaat.

Kindereen van 2 tot 6 jaar: de helft van de bufferoplossing wordt weggedaan en het restant (ongeveer 75 ml) wordt vermengd met de gehele inhoud van de fles met vaccin.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valneva Sweden AB

S-105 21 Stockholm

Zweden

+46 (0)8 735 1000

infodukoral@valneva.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/263/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2004

Datum van laatste verlenging: 25 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Zweden

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, als aangepast, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

De houder van deze vergunning voor het in de handel brengen moet de Europese Commissie op de hoogte brengen van zijn marketingplannen voor het bij dit besluit goedgekeurde geneesmiddel.

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DUKORAL – 1 dosisverpakking, verpakking met 2x1 dosis, verpakking met 20x1 dosis
(verpakking voor verschillende eenheden)**

Blauw kader

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUKORAL suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik
Choleravaccin (geïnactiveerd, oraal)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Werkzame stoffen: 1 dosis bevat

- 31,25 x 10⁹ bacteriën* van elk van de volgende *V. cholerae* O1-stammen: Inaba klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Inaba biotype El Tor (geïnactiveerd met formaline), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met formaline).
- Recombinant cholera toxine subunit B (rCTB) 1 mg.

*bacterie-inhoud voorafgaand aan inactivatie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 ml suspensie in een fles en 5,6 g bruisgranulaat in een sachet.

1 x 1 dosis

2 x 1 dosis

20 x 1 dosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Meng het vaccin met een bufferoplossing voor het gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

DUKORAL

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DUKORAL – verpakking met 20x1 dosis (kartonverpakking voor 20 vaccinflesjes)

Geen blauw kader

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DUKORAL suspensie

Choleravaccin (geïnactiveerd, oraal)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Werkzame stoffen: 1 dosis bevat

- 31,25 x 10⁹ bacteriën* van elk van de volgende *V. cholerae* O1-stammen: Inaba klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Inaba biotype El Tor (geïnactiveerd met formaline), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met formaline).
- Recombinant choleratoxine subunit B (rCTB) 1 mg.

*bacterie-inhoud voorafgaand aan inactivatie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

3 ml suspensie in een fles.

20 x 1 dosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Meng het vaccin met een bufferoplossing voor het gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/263/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DUKORAL – verpakking met 20x1 dosis (kartonverpakking voor 20 sachets met natriumwaterstofcarbonaat)

Geen blauw kader

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumwaterstofcarbonaat
Bruisgranulaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

20 x 5,6 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Samen met DUKORAL gebruiken.
Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE

AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/263/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

DUKORAL, flesetiket 1 dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

DUKORAL suspensie
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (3 ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Natriumwaterstofcarbonaat 5,6 g, sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Natriumwaterstofcarbonaat bruisgranulaat
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Samen met DUKORAL gebruiken.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/JJJJ

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,6 g

6. OVERIGE

Valneva Sweden AB, Zweden

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DUKORAL, suspensie en bruisgranulaat voor orale suspensie Choleravaccin (geïnactiveerd, oraal)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit vaccin gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Zorg ervoor dat het vaccin met bufferoplossing wordt gemengd zoals in de bijsluiter beschreven staat. Zie rubriek 3.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dukoral en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dukoral en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dukoral is een oraal (via de mond) vaccin tegen cholera dat de immunologische afweer in de darmen stimuleert. Het vaccin biedt volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar bescherming tegen cholera.

Dukoral zorgt ervoor dat uw lichaam zich tegen cholera gaat beschermen. Na toediening van het vaccin maakt uw lichaam stoffen aan die antistoffen worden genoemd. Deze stoffen bestrijden de cholerabacteriën en de choleratoxine die diarree veroorzaken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel of voor formaldehyde. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een acute maagaandoening of een infectie met koorts (de vaccinatie moet worden uitgesteld).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- als u een medische behandeling volgt die het immuunsysteem beïnvloedt
- als u een aandoening van het immuunsysteem heeft (inclusief AIDS).

Het is mogelijk dat het vaccin u een lagere beschermingsgraad biedt dan bij mensen met een gezond immuunsysteem.

Het vaccin biedt geen volledige bescherming, het is dan ook belangrijk de adviezen met betrekking tot voeding en hygiëne in acht te nemen om aandoeningen die diarree veroorzaken te voorkomen.

Kinderen

Geef dit vaccin niet aan kinderen jonger dan 2 jaar aangezien de bescherming niet onderzocht is bij deze groep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dukoral nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Neem geen ander geneesmiddel in vanaf 1 uur vóór tot 1 uur na toediening van het vaccin.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd het innemen van voedsel en dranken vanaf 1 uur vóór tot 1 uur na de vaccinatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit vaccin gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen redenen om te vermoeden dat Dukoral invloed zal hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen.

Dukoral bevat natrium

Dukoral bevat ongeveer 1,1 g natrium per dosis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit vaccin altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: De primaire vaccinatie bestaat uit 2 doses die oraal (via de mond) worden ingenomen met een tussenpoos van minstens 1 week (tot 6 weken).

- Neem de 1^e dosis niet later dan 2 weken vóór uw vertrek in.
- Neem de 2^e dosis minstens 1 week na de 1^e dosis en minstens 1 week vóór uw vertrek in.

De bescherming begint ongeveer 1 week na de laatste dosis.

Om continu beschermd te blijven, wordt revaccinatie binnen de 2 jaar aanbevolen. Als u uw laatste dosis van het vaccin minder dan 2 jaar geleden heeft gekregen, zal een enkele dosis uw bescherming hernieuwen. Als er meer dan 2 jaar verstreken zijn sinds u de laatste dosis van het vaccin heeft gekregen, dan moet de primaire vaccinatie (2 doses) worden herhaald.

Kinderen van 2 tot 6 jaar: De primaire vaccinatie bestaat uit 3 doses die oraal (via de mond) worden ingenomen met een tussenpoos van minstens 1 week (tot 6 weken). Slechts de helft van de hoeveelheid bufferoplossing mag gemengd worden met het vaccin.

- Geef uw kind de 1^e dosis niet later dan 3 weken vóór uw vertrek.
- Geef uw kind de 2^e dosis minstens 1 week na de 1^e dosis.
- Geef de 3^e dosis minstens één week na de 2^e dosis en minstens één week vóór uw vertrek.

De bescherming begint ongeveer 1 week na de laatste dosis.

Om continu beschermd te blijven, wordt revaccinatie binnen 6 maanden aanbevolen. Als er minder dan 6 maanden verstreken zijn sinds de laatste vaccinatie zal een enkele dosis de bescherming hernieuwen. Als er meer dan 6 maanden verstreken zijn sinds de laatste vaccinatie dan moet de primaire vaccinatie (3 doses) worden herhaald.

Het vaccin is een witachtige suspensie afgeleverd in een glazen fles die één dosis bevat. Iedere dosis van het vaccin wordt vergezeld van één sachetverpakking die wit bruisgranulaat bevat van natriumwaterstofcarbonaat. Het granulaat dient te worden opgelost in een glas koud water, en de verkregen bufferoplossing dient gemengd te worden met het vaccin. Het is belangrijk dat de bufferoplossing wordt gebruikt, aangezien ze het vaccin tegen maagzuur beschermt.

Drink het vaccin op binnen de 2 uur na vermenging met de bufferoplossing.

Instructies:



1. Voor de bereiding van de bufferoplossing, los het bruisgranulaat op in een glas koud water (ongeveer 150 ml).
Gebruik geen andere vloeistof.
Kinderen van 2-6 jaar: gooi de helft van de bufferoplossing weg.



2. Schud de fles met het vaccin (1 fles = 1 dosis).



3. Doe het vaccin bij de bufferoplossing. Goed mengen en het mengsel opdrinken. Drink het vaccin binnen de 2 uur na het vermengen met de bufferoplossing op. Vermijd de inname van voedsel en drank vanaf 1 uur vóór tot 1 uur na de vaccinatie.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen :

Als u de doses met een tussenpoos van minder dan één week inneemt, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Overdosering is onwaarschijnlijk aangezien elke fles Dukoral slechts één dosis bevat. Als u meer dan één dosis in één keer heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

U kunt de 2^e dosis Dukoral tot 6 weken na de 1^e dosis innemen (kinderen in de leeftijd van 2 tot 6 jaar moeten 3 doses innemen). Als er meer dan 6 weken verstreken zijn, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u last krijgt van de volgende ernstige bijwerkingen:

- Ernstige diarree met verlies van water uit het lichaam
- Ernstige allergische reacties met zwelling van gezicht of keel en ademnood

Andere bijwerkingen:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 per 100 mensen optreden)

- Diarree, maagpijn, maagkramp, geborrel in de maag, opgeblazen maag, gasvorming in de maag en een algemeen ongemakkelijk gevoel in de maag
- Hoofdpijn.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 per 1.000 mensen optreden)

- Koorts
- Algemeen gevoel van onwelzijn, gevoel van duizeligheid
- Misselijkheid, braken, weinig of geen eetlust
- Zwelling en irritatie in de neus en hoesten.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 per 10.000 mensen optreden)

- Huiduitslag
- Keelpijn, verminderde smaakzin

- Vermoeidheid/gevoel van vermoeidheid
- Zweeten, rillen
- Gewrichtspijn
- Slaapproblemen

Andere bijwerkingen (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Griepachtige verschijnselen, respiratoire symptomen, koude rillingen, algemene pijn, zwakte
- Netelroos, jeuk
- Opgezette lymfklieren
- Gevoelloosheid of gevoel van spelden- en naaldenprikken
- Hoge bloeddruk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het doosje na 'EXP'.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Het product in de ongeopende fles en het ongeopend sachet, indien bewaard in de buitenverpakking, is bij een temperatuur tot 25°C stabiel gedurende een periode van 14 dagen. Na deze periode moet het product gebruikt of afgevoerd worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn:
31,25 x 10⁹ bacteriën* van elk van de volgende *V. cholerae* O1-stammen: Inaba klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Inaba biotype El Tor (geïnactiveerd met formaline), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte), Ogawa klassiek biotype (geïnactiveerd met formaline).
Recombinant choleratoxine subunit B (rCTB) 1 mg.
*bacterie-inhoud voorafgaand aan inactivatie
- De andere stoffen van de vaccinsuspensie zijn natriumdiwaterstoffosfaat, dinatriumwaterstoffosfaat, natriumchloride en water voor injectie.
- Het bruisgranulaat bevat natriumwaterstofcarbonaat, citroenzuur, natriumcarbonaat, sacharinenatrium, natriumcitraat en frambozensmaakstof.

Hoe ziet Dukoral eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dukoral wordt aangeboden in de vorm van een suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik. Het vaccin is een witachtige suspensie en wordt in een fles geleverd. Het bruisgranulaat is wit met frambozensmaak en wordt in een sachet geleverd.

Dukoral is verkrijgbaar in verpakkingen met 1, 2 en 20 doses.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Valneva Sweden AB,
105 21 Stockholm,
Zweden.

infodukoral@valneva.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.