

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dukoral suspensjon og brusegranulat til mikstur, suspensjon
Vaksine mot kolera (inaktivert, oral)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose med vaksine, suspensjon (3 ml) inneholder:

- Totalt $1,25 \times 10^{11}$ bakterier av følgende stammer:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, El Tor-biotype (formalinaktivert)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassisk biotype (varmeinaktivert)	31,25x10 ⁹ bakterier*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassisk biotype (formalinaktivert)	31,25x10 ⁹ bakterier*
- Rekombinant koleratoksin B-subenhet (rCTB) 1 mg
(tilvirket i *V. cholerae* O1 Inaba, klassisk biotype-stamme 213)

* Bakteriantall før inaktivering.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat 2,0 mg, dinatriumhydrogenfosfatdihydrat 9,4 mg, natriumklorid 26 mg, natriumhydrogenkarbonat 3600 mg, vannfritt natriumkarbonat 400 mg, sakkarinnatrium 30 mg, natriumsitrat 6 mg.

Én dose inneholder omtrent 1,1 g natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon og brusegranulat til mikstur, suspensjon.

Suspensjonen er hvitaktig og leveres i en flaske. Brusegranulatet er hvitt og leveres i en dosepose.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot sykdom forårsaket av *Vibrio cholerae* serogruppe O1 hos voksne og barn fra 2 års alder som skal besøke endemiske/epidemiske områder.

Bruken av Dukoral bør bestemmes på grunnlag av offisielle anbefalinger, men det må også tas hensyn til den varierende epidemiologien og risikoen for å smittes av sykdommen i forskjellige geografiske områder og under forskjellige reiseforhold.

Dukoral må ikke erstatte standard beskyttelsestiltak. Ved diaré bør rehydrerende tiltak igangsettes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Primærvaksinasjon

Primærvaksinasjon for Dukoral består av 2 doser til voksne og barn fra 6 års alder. Barn mellom fra 2 og til 6 år bør få 3 doser. Dosene gis med intervaller på minst 1 uke. Hvis det går mer enn 6 uker mellom dosene, bør primærvaksinasjon startes på nytt.

Vaksineringen bør være fullført minst 1 uke før potensiell eksponering for *V. cholerae* O1.

Boosterdose

For vedvarende beskyttelse mot kolera anbefales en enkelt boosterdose innen 2 år for barn fra 6 års alder og voksne, og innen 6 måneder for barn mellom 2 og 6 år. Det foreligger ingen kliniske effektdata for gjentatte boosterdosser. Immunologiske data og data for varighet av beskyttelse antyder imidlertid at hvis det har gått opptil 2 år siden forrige vaksinasjon for voksne og opptil 6 måneder for barn fra 2 til 6 år, bør det gis én enkelt boosterdose. Hvis det har gått mer enn 2 år siden siste vaksinasjon (mer enn 6 måneder for barn fra 2 til 6 år), bør primærvaksinasjon gjentas.

Barn under 2 år

Dukoral er gitt til barn på mellom 1 og 2 år i sikkerhets- og immunogenisitetsstudier, men beskyttende effekt er ikke undersøkt i denne aldersgruppen. Derfor anbefales ikke Dukoral til barn på under 2 år.

Eldre

Det foreligger kun svært begrensede data om vaksinens beskyttende effekt hos personer på 65 år og over.

Administrasjonsmåte

Vaksinen er beregnet til oral bruk. Før svelging blandes vaksinesuspensjonen med en bufferløsning (natriumhydrogenkarbonat). Natriumhydrogenkarbonatet leveres som et brusegranulat, som skal oppløses i et glass kaldt vann (omtrent 150 ml). Klorholdig vann kan benyttes. Vaksinesuspensjonen blandes så med bufferløsningen og drikkes innen 2 timer. Inntak av mat og drikke bør unngås i 1 time før og etter inntak av vaksinen. Andre legemidler som gis oralt bør unngås innen 1 time før og 1 time etter at Dukoral gis.

Barn mellom 2 og 6 år: Halvparten av bufferløsningen tømmes ut, og det gjenværende (omtrent 75 ml) blandes med hele innholdet i flasken med vaksinen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6, eller overfor formaldehyd.

Vaksinasjon med Dukoral bør utsettes for personer som lider av akutt gastrointestinal sykdom eller akutt febril sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det foreligger ingen kliniske data vedrørende den beskyttende effekten av Dukoral mot kolera etter at boosterdosser er gitt.

Dukoral gir spesifikk beskyttelse mot *Vibrio cholerae* serogruppe O1. Vaksineringen beskytter ikke mot *V. cholerae* serogruppe O139 eller andre arter av *Vibrio*.

For personer infisert med HIV foreligger det begrensede data vedrørende vaksinens immunogenisitet og sikkerhet, og vaksinens beskyttende effekt er ikke studert. Vaksinasjon av personer infisert med HIV kan føre til en forbigående økning av virusbelastningen. Det er ikke sikkert at Dukoral gir beskyttende antistoffnivåer hos personer med fremskredet HIV-sykdom. En effektivitetsstudie hos en populasjon med høy HIV-forekomst viste imidlertid lignende beskyttelse som i andre populasjoner.

Antistoffresponser i vaksinerte med endogen eller iatrogen immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.

Formaldehyd brukes under fremstillingsprosessen, og spormengder kan finnes i sluttproduktet. Det bør utvises forsiktighet ved bruk hos personer med kjent overfølsomhet for formaldehyd.

Dukoral inneholder omtrent 1,1 g natrium per dose, noe en bør ta hensyn til for pasienter som er på natriumkontrollert diett.

Vaksinen gir ikke fullstendig beskyttelse, og det er viktig å i tillegg overholde vanlige beskyttende tiltak for å unngå kolera.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksinen er syrelabil. Mat og/eller drikke øker syreproduksjonen i magen, og effekten av vaksinen kan svekkes. Derfor bør inntak av mat og drikke unngås i 1 time før og etter vaksineringen.

Andre vaksiner og legemidler som inntas oralt, bør unngås i 1 time før og 1 time etter administrasjon av Dukoral.

Foreløpige resultater fra en klinisk studie som inkluderte et begrenset antall frivillige, viste ingen interaksjon med antistoffresponser mot Dukoral når en levende oral vaksine (enterokapsler) mot tyfoidefeber ble gitt samtidig med Dukoral. Immunresponsen mot levende vaksine mot tyfoidefeber ble ikke undersøkt i denne studien. Likeledes ble det heller ikke observert interaksjon med immunresponsen mot en gulfebervaksine som ble gitt samtidig med Dukoral. Immunresponsen mot Dukoral ble ikke studert. Ingen andre vaksiner/legemidler, inkludert oral poliovaksine og midler mot malaria har blitt gitt samtidig med Dukoral i kliniske studier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det finnes ingen data fra dyrestudier vedrørende reproduksjonstoksisitet. Etter en grundig vurdering av nytte/risiko kan vaksinen gis under graviditet og til ammende kvinner, selv om ingen spesifikke kliniske studier er utført av denne gruppen.

Under en massevaksinasjonskampanje som ble utført i Zanzibar, fikk 196 gravide kvinner minst én dose Dukoral. Det var ingen statistisk signifikante bevis på skadelige effekter av Dukoraleksponering under svangerskap.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ingen evidens for effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til Dukoral ble vurdert i kliniske forsøk, som omfattet både voksne og barn fra 2 års alder, utført i endemiske og ikke-endemiske land med hensyn til kolera og enterotoksigen *Escherichia coli* (ETEC) som produserer varmelabilt enterotoksin (LT). Over 94 000 doser Dukoral ble gitt under de kliniske forsøkene. Vurderingen av sikkerheten varierte mellom forsøkene med hensyn til overvåkingsmetode, definisjon av symptomer og oppfølgingsperiode. I de fleste studiene ble bivirkningene vurdert gjennom passiv overvåking. De hyppigst rapporterte bivirkningene, som gastrointestinale symptomer, inkludert magesmerter, diaré, løs mage, kvalme og oppkast, forekom med tilsvarende hyppighet hos vaksine- og placebogruppene.

Frekvensklassifisering: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne Manglende eller dårlig appetitt
Svært sjeldne Dehydrering

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige Hodepine
Sjeldne Svimmelhet
Svært sjeldne Utmattethet, søvnløshet, besvimelse, redusert smakssans

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Sjeldne Respiratoriske symptomer (inkludert rhinitt og hoste)

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige Diaré, magekramper, magesmerter, luft i magen, mageubehag
Sjeldne Oppkast, kvalme
Svært sjeldne Sår hals, dyspepsi

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne Svette, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært sjeldne Leddsmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne Fever, uvelhet
Svært sjeldne Tretthet, skjelvinger

Bivirkninger fra overvåking etter markedsføring

Andre bivirkninger som ble rapportert ved overvåking etter markedsføring, er oppført nedenfor.

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Gastroenteritt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Lymfadenitt

Nevrologiske sykdommer: Parestesi

Karsykdommer: Hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Dyspné, økt sputum

Gastrointestinale sykdommer: Flatulens

Hud- og underhudssykdommer: Urticaria, angioødem, pruritus

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Smerte, influensalignende syndrom, asteni, kuldefølelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data om overdosering. De rapporterte bivirkningene er konsistente med det som ses etter anbefalt dosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterielle vaksiner, ATC-kode: J07AE01

Virkningsmekanisme

Vaksinen inneholder drepte, hele *V. cholerae* O1-bakterier og den rekombinante ikke-toksiske B-subenheten til koleratoksin (CTB). Bakteriestammer av både Inaba- og Ogawa-serotyper og av El Tor- og klassisk-biotyper er inkludert i vaksinen. Dukoral tas oralt med bikarbonatbuffer, som beskytter antigenene mot magesyre. Vaksinen virker ved å fremkalle antistoffer mot både de bakterielle komponentene og CTB. De antibakterielle antistoffene i tarmkanalen forhindrer bakteriene fra å festes til tarmveggen, og hindrer dermed kolonisering av *V. cholerae* O1. Antitoksin-antistoffene i tarmkanalen hindrer koleratoksin fra å bindes til slimhinnene i tarmen, og forhindrer dermed de toksinmedierte diarésymptomene.

Det varmelabile toksinet (LT) til enterotoksigen *E. coli* (ETEC) er strukturelt, funksjonelt og immunologisk likt CTB. De to toksinene kryssreagerer immunologisk.

Effekt mot kolera

Effekten mot kolera ble vurdert ved tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske forsøk utført i Bangladesh (endemisk område) og Peru (ikke-endemisk område). Antallet pasienter som deltok, doseregimer og oppfølgingsperioder vises i tabellen nedenfor.

Studiested	År	Doseregime	Antall (aldersgrupper)	Oppfølging
Kolera				
Bangladesh	1985-88	3 doser i 6-ukers intervaller	89 152 (2-65 år)	6 måneder - 5 år
Peru, militæret	1994	2 doser med 7-11 dagers mellomrom	1 563 (18-65 år)	5 måneder
Peru, Pampas	1993-95	2 doser med 2 ukers mellomrom med boosterdose 1 år senere	21 924 (2-65 år)	2 år

I feltforsøket i Bangladesh var den beskyttende effekten av Dukoral 85 % (95 % CI: 56, 95, analyse per protokoll) i hele populasjonen, i de første 6 månedene av oppfølgingen. Varigheten av vaksinens beskyttende effekt varierte med alder og varte i 6 måneder hos barn og i 2 år hos voksne (se tabellen nedenfor). En foreløpige undersøkelser antydte at 2 vaksinedoser virket like effektivt som 3 doser hos voksne.

Tabell: Beskyttende effekt mot kolera i Bangladesh-studien (analyse per protokoll)

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

I det andre forsøket, som ble utført i Peru med deltakere fra militæret, var den kortsiktige beskyttende effekten mot kolera 85 % (95 % CI: 36, 97, analyse per protokoll) etter 2 vaksinedoser. I den tredje studien, en feltstudie utført i Peru, ble det ikke påvist beskyttende effekt mot kolera i løpet av det

første året. Etter en boosterdose 10–12 måneder etter primær vaksinasjon var den beskyttende effekten i løpet av det andre året 60,5 % (95 % CI: 28,79).

Beskyttelseeffekten mot kolera ble vurdert under to massevaksinasjonskampanjer som ble utført i Mosambik (desember 2003–januar 2004) og Zanzibar (februar 2009–mai 2010).

I den kauskontrollerte studien som ble utført under massevaksinasjonskampanjen i Mosambik, var beskyttelseeffekten etter 2 doser Dukoral 84 % (95 % CI: 43, 95 analyse per protokoll, p=0.005) i de første 5 månedene av oppfølgingsperioden.

I den langsiktige kohortanalysen som ble utført under massevaksinasjonskampanjen i Zanzibar, var beskyttelseeffekten etter 2 doser Dukoral 79 % (95 % CI, 47, 92) i en oppfølgingsperiode på 15 måneder. I tillegg til direkte beskyttelse ble det påvist at Dukoral gir signifikant indirekte beskyttelse (flokkbeskyttelse) i den studerte settingen.

Den beskyttende effekten av Dukoral mot kolera er ikke studert etter gjentatte boosterdosser.

Immunogenisitet

Det er ikke etablert immunologiske korrelater for beskyttelse mot kolera etter oral vaksinasjon. Det er dårlig korrelasjon mellom antistoffrespons i serum, inkludert vibriocidal antistoffrespons, og beskyttelse. Lokalt produserte sekretoriske IgA-antistoffer i tarmkanalen har sannsynligvis ansvaret for beskyttende immunitet.

Vaksinen induserte antitoksin IgA-respons i tarmen hos 70-100 % av de vaksinerte forsøkspersonene. Vibriocidale serumantistoffer mot de bakterielle komponentene ble påvist hos 35-55 % av de vaksinerte forsøkspersonene, og antitoksiske antistoffer ble påvist hos 78-87 % av de vaksinerte forsøkspersonene. En boosterdose utløste en anamnetisk respons som antydte tilstedeværelse av immunologisk hukommelse. Den immunologiske hukommelsen ble anslått å vare i minst 2 år hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført preklinisk sikkerhetstesting av vaksinen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Suspensjon:

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

Brusegranulat:

Natriumhydrogenkarbonat

Sitronsyre

Natriumkarbonat, vannfritt

Sakkarinnatrium

Natriumsitrat

Bringebærsmaksstoff

6.2 Uforlikeligheter

Dukoral må kun blandes med medfølgende brusegranulat oppløst i vann. Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter at brusegranulatet har blitt oppløst i vann og vaksinesuspensjonen er tilsatt, må blandingen drikkes innen 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Legemiddel i uåpnet flaske og dosepose, som oppbevares i ytteremballasjen, er stabil ved temperaturer opptil 25 °C i en periode på 14 dager. Ved slutten av denne perioden må legemidlet brukes eller kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Vaksinesuspensjonen av 3 ml er fylt i flasker (glass type I) med gummipropp (brombutylgummi) og skrulokk.

Brusegranulatet av 5,6 g er fylt i doseposer som har et innvendig lag av polyester/LD-polyetylen, og et utvendig lag av aluminium/LD-polyetylen.

Hver vaksinedose leveres sammen med en dosepose med brusegranulat.

Pakningsstørrelser: 1x1 dose, 2x1 dose, 20x1 dose

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brusegranulatet skal oppløses i omtrent 150 ml kaldt vann. Flasken med vaksinen ristes forsiktig, og vaksinesuspensjonen tilsettes så til bufferløsningen og blandes godt til man oppnår en fargeløs, lett blakket oppløsning.

Barn mellom 2 og 6 år: Halvparten av bufferløsningen tømmes ut, og det gjenværende (omtrent 75 ml) blandes med hele innholdet i flasken med vaksinen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/263/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2004

Dato for siste fornyelse: 25 mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoffer

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Sverige

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF med senere endringer vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaveren av denne markedsføringstillatelsen må informere EU-kommisjonen om markedsføringsplanene for legemidlet som er godkjent i henhold til dette vedtaket.

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DUKORAL – 1 dosepakning, 2x1 dosepakning, 20x1 dosepakning (ytre emballasje)

Inneholder blå boks

1. LEGEMIDLETS NAVN

DUKORAL suspensjon og brusegranulat til mikstur, suspensjon.
Vaksine mot kolera (inaktivert, oral).

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Virkestoffer: 1 dose inneholder:

- $31,25 \times 10^9$ bakterier* av hver av følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert), Inaba El Tor-biotype (formalinaktivert), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktivert), Ogawa klassisk biotype (formalinaktivert).
- Rekombinant koleratoksin B-subenhet (rCTB) 1 mg.

*bakterieinnhold før inaktivering

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 ml suspensjon i en flaske og 5,6 g brusegranulat i en dosepose.

1 dose

2x1 dose

20x1 dose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Bland vaksinen med bufferløsningen før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato MM/ÅÅÅÅ

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

DUKORAL

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DUKORAL – 20x1 dosepakning (indre emballasje for 20 flasker med vaksine)

Blå boks er ikke inkludert

1. LEGEMIDLETS NAVN

DUKORAL suspensjon

Vaksine mot kolera (inaktivert, oral).

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Virkestoffer: 1 dose inneholder:

- $31,25 \times 10^9$ bakterier* av hver av følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert), Inaba El Tor-biotype (formalinaktivert), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktivert), Ogawa klassisk biotype (formalinaktivert).
- Rekombinant kolera toksin B-subenhet (rCTB) 1 mg.

*bakterieinnhold før inaktivering

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 ml suspensjon i en flaske
20x1 dose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Bland vaksinen med bufferløsningen før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato MM/ÅÅÅÅ

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/263/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

DUKORAL – 20x1 dosepakning (indre emballasje for 20 doseposer med natriumhydrogenkarbonat)

Blå boks er ikke inkludert

1. LEGEMIDLETS NAVN

Natriumhydrogenkarbonat
Brusegranulat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20x5,6 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Skal brukes sammen med DUKORAL.
Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato MM/ÅÅÅÅ

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/263/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DUKORAL, etikett til flaske med 1 dose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DUKORAL suspensjon
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (3 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Natriumhydrogenkarbonat 5,6 g, dosepose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Natriumhydrogenkarbonat brusegranulat
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Skal brukes sammen med DUKORAL.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5,6 g

6. ANNET

Valneva Sweden AB, Sverige

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DUKORAL suspensjon og brusegranulat til mikstur, suspensjon vaksine mot kolera (inaktivert, oral)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg. Ikke gi den videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Pass på at du blander vaksinen med bufferløsningen som beskrevet i dette pakningsvedlegget. Se pkt. 3.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dukoral er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dukoral
3. Hvordan du bruker Dukoral
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dukoral
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dukoral er og hva det brukes mot

Dukoral er en oral vaksine mot kolera som stimulerer det immunologiske forsvaret i tarmene. Vaksinen beskytter voksne og barn fra 2 års alder mot kolera.

Dukoral gjør at kroppen din produserer sin egen beskyttelse mot kolera. Når du har fått vaksinen, danner kroppen din antistoffer som bekjemper kolerabakterier og toksinet som forårsaker diaré.

2. Hva du må vite før du bruker Dukoral

Bruk ikke Dukoral

- dersom du er allergisk overfor noen av de innholdsstoffene i vaksinen (listet opp i avsnitt 6) eller formaldehyd.
- hvis du har akutt magelidelse eller infeksjon med feber (vaksinasjonen bør utsettes).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Dukoral

- hvis du bruker legemidler som påvirker immunsystemet
- hvis du har en sykdom i immunsystemet (inkludert AIDS).

Vaksinen kan da gi lavere nivå av beskyttelse enn det den gjør for personer med friskt immunsystem.

Vaksinen gir ikke full beskyttelse, og det er viktig å følge veiledning om diett og hygiene for å unngå diaré.

Barn

Ikke gi denne vaksinen til barn under 2 år, da beskyttelsen ikke er undersøkt i denne gruppen.

Andre legemidler og Dukoral

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Ikke ta andre legemidler innenfor 1 time før og 1 time etter at du har tatt vaksinen.

Inntak av Dukoral sammen med mat og drikke

Unngå inntak av mat og drikke fra 1 time før til 1 time etter vaksineringsen.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Dukoral påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Dukoral inneholder natrium

Dukoral inneholder omtrent 1,1 g natrium per dose. Dette må du ta hensyn til hvis du er på natriumkontrollert diett.

3. Hvordan du bruker Dukoral

Bruk alltid denne vaksinen nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Voksne og barn fra 6 års alder: Primær vaksinasjon er 2 doser tatt oralt (svelges) med et mellomrom på minst 1 uke (opptil 6 uker).

- Dose 1 tas senest 2 uker før du skal reise.
- Dose 2 tas minst 1 uke etter første dose og minst 1 uke før du skal reise.

Det tar omtrent 1 uke etter siste dose før beskyttelsen får effekt.

For vedvarende beskyttelse anbefales ny vaksinasjon innen 2 år. Hvis du fikk siste vaksinedose for under 2 år siden, holder det med en enkeltdose for å fornye beskyttelsen. Hvis det har gått mer enn 2 år siden siste vaksinedose, bør primær vaksinasjon (2 doser) gjentas.

Barn mellom 2 og 6 år: Primær vaksinasjon er 3 doser tatt oralt (svelges) med et mellomrom på minst 1 uke (opptil 6 uker). Bare halvparten av bufferløsningen bør blandes med vaksinen.

- Dose 1 gis til barnet senest 3 uker før dere skal reise.
- Dose 2 gis til barnet minst 1 uke etter første dose.
- Dose 3 gis minst 1 uke etter andre dose og minst 1 uke før dere skal reise.

Det tar omtrent 1 uke etter siste dose før beskyttelsen får effekt.

For vedvarende beskyttelse anbefales ny vaksinasjon innen 6 måneder. Hvis det har gått under 6 måneder siden siste vaksinasjon, holder det med en enkeltdose for å fornye beskyttelsen. Hvis det har gått mer enn 6 måneder siden siste vaksinasjon, bør primær vaksinasjon (3 doser) gjentas.

Vaksinen er en hvitaktig suspensjon som leveres som enkeltdose i en flaske av glass. Hver vaksinedose leveres sammen med en pose med hvitt brusegranulat som inneholder natriumhydrogenkarbonat. Granulatet løses opp i et glass kaldt vann og denne bufferløsningen skal så blandes med vaksinen. Det er viktig å bruke bufferløsningen, da den beskytter vaksinen mot magesyre. Drikk vaksinen innen 2 timer etter at den er blandet med bufferløsningen.

Bruksanvisning:



1. Du lager til bufferløsningen ved å løse opp brusegranulatet i et glass kaldt vann (omtrent 150 ml).
Ikke bruk andre væsker.
Barn 2-6 år: tøm ut halvparten av bufferopløsningen.



2. Rist på flasken med vaksinen (1 flaske = 1 dose).



3. Tilsett vaksinen til bufferløsningen. Bland godt og drikk blandingen. Drikk vaksinen innen 2 timer etter blanding med bufferløsningen. Unngå mat og drikke fra 1 time før til 1 time etter vaksinasjonen.

Dersom du tar for mye av Dukoral

Hvis du tar dosene med under én ukes mellomrom, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier. Fordi hver flaske Dukoral inneholder bare én dose, er overdosering usannsynlig.

Hvis du har tatt flere doser samtidig, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Dukoral

Du kan ta andre Dukoraldose opptil 6 uker etter første dose (barn fra 2 til 6 år må ta 3 doser). Hvis det har gått mer enn 6 uker, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av denne vaksinen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Dukoral forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- kraftig diaré med væsketap fra kroppen
- alvorlige allergiske reaksjoner, som medfører hovenhet i ansikt eller hals eller trangpustethet

Andre bivirkninger:

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- diaré, magesmerter, magekramper, luft i magen, følelse av stinnhet, tarmgass og generelt mageubehag
- hodepine

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer)

- feber
- generell uvelhet, svimmelhet
- kvalme, oppkast, manglende/dårlig appetitt
- hovenhet og irritasjon inne i nesen og hoste

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)

- utslett
- sår hals, redusert smakssans
- fatigue/tretthet
- svette, skjelvinger
- leddsmerter

- søvnproblemer

Andre bivirkninger (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- influensalignende symptomer, brystplager, frysninger, generelle smerter, svekkelser
- elveblest, kløe
- hovne lymfekjertler
- nummenhet eller prikking
- høyt blodtrykk

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dukoral

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Legemiddel i uåpnet flaske og dosepose, som oppbevares i ytteremballasjen, er stabil ved temperaturer opptil 25 °C i en periode på 14 dager. Ved slutten av denne perioden må legemidlet brukes eller kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dukoral

- Virkestoffer er:
31,25x10⁹ bakterier* av hver av følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert), Inaba El Tor-biotype (formalinaktivert), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktivert), Ogawa klassisk biotype (formalinaktivert).
Rekombinant koleratoksin B-subenhet (rCTB) 1 mg.
*bakterieinnhold før inaktivering
- Andre innholdsstoffer i vaksinesuspensjonen er natriumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.
- Brusegranulatet inneholder natriumhydrogenkarbonat, sitronsyre, natriumkarbonat, sakkarinnatrium, natriumsitrat og bringebærsmak.

Hvordan Dukoral ser ut og innholdet i pakningen

Dukoral leveres som en suspensjon og brusegranulat til mikstur, suspensjon. Vaksinen er en hvitaktig suspensjon som leveres i en flaske. Brusegranulatet er hvitt med bringebærsmak og leveres i en dosepose.

Dukoral er tilgjengelig i pakninger på 1, 2 og 20 doser. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Sverige.

infodukoral@valneva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).