ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dukoral suspensie şi granule efervescente pentru suspensie orală
Vaccin holeric (inactivat oral).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

- Un total de $1,25x10^{11}$ bacterii, din următoarele tulpini:

Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură)	$31,25x10^{9}$ bacterii*
Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină)	$31,25x10^{9}$ bacterii*
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură)	$31,25x10^{9}$ bacterii*
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină)	$31,25x10^{9}$ bacterii*

- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB) 1 mg
  (obținută din *V. cholerae* O1 Inaba, biotipul clasic, tulpina 213.)

* Numărare a bacteriilor înainte de inactivare.

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

O doză conține aproximativ 1,1 g sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie şi granule efervescente pentru suspensie orală.
Suspensia, ambalată într-un flacon, este de culoare albicioasă. Granulele efervescente, ambalate într-un plic, au culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări şi precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacțiune

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Clasificarea frecvențelor de apariție: Foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100, <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1000, <1/100); rare (≥1/10000, <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).
În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<u>Tulburări metabolice şi de nutriție</u>

Rare	Pierderea/scăderea apetitului alimentar
Foarte rare	Deshidratare

<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>

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

<u>Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale</u>

Rare	Simptome respiratorii (incluzând rinită şi tuse)

<u>Tulburări gastro-intestinale</u>

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

<u>Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat</u>

Foarte rare	Transpirații, erupții cutanate

<u>Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv</u>

Foarte rare	Dureri articulare

<u>Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare</u>

Rare	Febră, stare de rău
Foarte rare	Fatigabilitate, frisoane

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

Infecții şi infestări: Gastroenterită
Tulburări hematologice şi limfatice: Limfadenită
Tulburări ale sistemului nervos: Parestezii
Tulburări vasculare: Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale: Dispnee, creşterea cantității de spută

Tulburări gastro-intestinale: Flatulență
Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat: Urticarie, edem angioneurotic, prurit
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare: Durere, sindrom similar gripei, astenie, frisoane

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, aşa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccinuri bacteriene, codul ATC: J07AE01

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

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

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

Locația studiului	An	Regim de dozare	Număr (Grupe de vârstă)	Urmărire
		Holeră		
Bangladesh	1985-88	3 doze la intervale de 6 săptămâni	**89152** (2-65 ani)	6 luni - 5 ani
Peru, militar	1994	2 doze la interval de 7-11 zile	**1563** (18-65 ani)	5 luni
Peru, Pampas	1993-95	2 doze la interval de 2 săptămâni, cu o doză de rapel după 1 an	**21924** (2-65 ani)	2 ani

În studiul din Bangladesh, eficacitatea protectoare a Dukoral în populația totală a fost de 85% (95%IÎ: 56, 95, analiză pe-protocol) în primele 6 luni de urmărire. Durata protecției date de vaccin a fost diferită în funcție de vârstă, protecția persistând timp de 6 luni la copii şi timp de 2 ani la adulți (vezi

tabelul de mai jos). O analiză exploratorie a sugerat faptul că, la adulți, administrarea a 2 doze de vaccin pare la fel de eficace ca şi administrarea a 3 doze.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Suspensie:

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat disodic dihidrat
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Granule efervescente:

Bicarbonat de sodiu
Acid citric
Carbonat de sodiu, anhidru
Zaharinat de sodiu
Citrat de sodiu
Aromă de zmeură

6.2 Incompatibilități

Dukoral trebuie amestecat numai cu granulele efervescente furnizate, dizolvate în apă. În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După ce granulele efervescente s-au dizolvat în apă şi s-a adăugat suspensia de vaccin, amestecul trebuie băut în cel mult 2 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

6.5 Natura şi conținutul ambalajului

Suspensia de vaccin este dozată într-un volum de 3 ml în flacoane (sticlă de tip I) prevăzute cu un dop (cauciuc bromobutil) şi un capac cu filet.
Granulele efervescente sunt dozate într-o cantitate de 5,6 g în plicuri prevăzute cu un strat intern de poliester/polietilenă-JD şi un strat extern de aluminiu/polietilenă-JD.

Fiecare doză de vaccin este furnizată împreună cu un plic de granule efervescente.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucțiuni de manipulare

Granulele efervescente trebuie dizolvate în aproximativ 150 ml apă rece. Se agită uşor flaconul cu vaccin şi apoi suspensia de vaccin se adaugă la soluția-tampon şi se amestecă bine, până la obținerea unei soluții incolore, uşor opalescente.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/001-003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

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

ANEXA II

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Numele şi adresa fabricanților substanțelor biologic active

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Suedia

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

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Valneva Sweden AB
SE-105 21 Stockholm
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

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

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referin□ă □i frecven□e de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

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

Nu este cazul.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUKORAL suspensie şi granule efervescente pentru suspensie orală
Vaccin holeric (inactivat oral)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Substanțe active: 1 doză conține:
- $31,25x10^9$ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB), 1 mg

*conținut bacterian înainte de inactivare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

3 ml suspensie într-un flacon şi 5,6 g granule efervescente într-un plic.
1 doză
2x1 doze
20x1 doze

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.
A se amesteca vaccinul cu soluția-tampon înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DUKORAL

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

DUKORAL – ambalaj cu 20x1 doze (cutie interioară pentru 20 flacoane cu vaccin)
Nu conține Cutia Albastră

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DUKORAL, suspensie
Vaccin holeric (inactivat oral)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Substanțe active: 1doză conține:
- $31{,}25 \times 10^9$ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
- Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB) 1 mg.

*conținut bacterian înainte de inactivare

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

3 ml de suspensie într-un flacon.
20x1 doze

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.
A se amesteca vaccinul cu soluția-tampon înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bicarbonat de sodiu
Granule efervescente

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu. Pentru informații suplimentare a se vedea prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

20 x 5,6 g

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Valneva Sweden AB
105 21 Stockholm, Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/263/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

DUKORAL, etichetă de flacon 1 doză

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

DUKORAL suspensie
Orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză (3 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Bicarbonat de sodiu 5,6 g, plic

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

Granule efervescente de bicarbonat de sodiu
Orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

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

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL/AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5,6 g

6. ALTE INFORMAȚII

Valneva Sweden AB, Suedia

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

DUKORAL, suspensie şi granule efervescente pentru suspensie orală
Vaccin holeric (inactivat oral)

Citiți cu atenție şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest vaccin deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Asigurați-vă că ați amestecat vaccinul cu soluția-tampon, aşa cum este descris în acest prospect. Vezi pct. 3

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Dukoral şi pentru ce se utilizează

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

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

2. Ce trebuie să ştiți înainte să utilizați Dukoral

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

Atenționări şi precauții
Înainte să utilizați Dukoral, adresați-vă medicului dumneavoastră
- dacă urmați un tratament care afectează sistemul imunitar
- dacă aveți o boală a sistemului imunitar (inclusiv SIDA).

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

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

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

Dukoral împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.
Nu luați alte medicamente cu 1 oră înainte şi 1 oră după ce ați luat vaccinul.

Dukoral împreună cu alimente şi băuturi
Evitați administrarea de alimente şi băuturi începând cu 1 oră înainte şi până la 1 oră după vaccinare.

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

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Nu există motive pentru a presupune că Dukoral vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

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

3. Cum să utilizați Dukoral

Luați întotdeauna acest vaccin exact aşa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
Adulți şi copii cu vârsta peste 6 ani:
Vaccinarea primară constă în administrarea a 2 doze, luate oral (pe gură), la interval de cel puțin 1 săptămână (cel mult 6 săptămâni).

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

Protecția începe la aproximativ 1 săptămână după administrarea ultimei doze.
Pentru protecție neîntreruptă, se recomandă repetarea vaccinării în decurs de 2 ani. Dacă intervalul scurs de la ultima vaccinare este mai mic de 2 ani, administrarea unei singure doze va reînnoi protecția. Dacă au trecut mai mult de 2 ani de la ultima doză de vaccin, trebuie repetată vaccinarea primară (2 doze).

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 6 ani:
Vaccinarea primară constă în administrarea a 3 doze, luate oral (pe gură), la interval de cel puțin 1 săptămână (până la 6 săptămâni). Numai jumătate din cantitatea de soluție-tampon trebuie amestecată cu vaccinul.

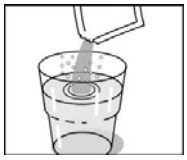
- Dați prima doză copilului cu cel mult 3 săptămâni înainte de a pleca în călătorie.
- Dați a doua doză copilului la cel puțin 1 săptămână după administrarea primei doze.
- Dați a treia doză la cel puțin 1 săptămână după administrarea celei de a doua doze şi cu cel puțin 1 săptămână înainte de a pleca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

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

Vaccinul este o suspensie albicioasă, ambalată într-un flacon din sticlă care conține o doză unică. Fiecare doză de vaccin este însoțită de un plic care conține granule albe, efervescente, de bicarbonat de sodiu. Granulele trebuie dizolvate într-un pahar cu apă rece, iar soluția-tampon rezultată trebuie

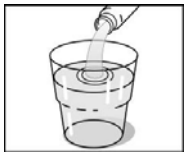
amestecată cu vaccinul. Este important să se utilizeze soluția-tampon, deoarece aceasta protejează vaccinul de acidul gastric.
Înghițiți vaccinul în decurs de 2 ore după ce a fost amestecat cu soluția-tampon.

Instrucțiuni:



1. Pentru a pregăti soluția-tampon, dizolvați granulele efervescente într-un pahar cu apă rece (aproximativ 150 ml).
   Nu folosiți niciun alt lichid.
   Copii cu vârsta cuprinsă între 2-6 ani: îndepărtați jumătate din soluția-tampon

2. Agitați flaconul cu vaccin (1 flacon = 1 doză).



3. Adăugați vaccinul la soluția-tampon. Amestecați bine, după care beți amestecul.
   Înghițiți vaccinul în decurs de 2 ore după ce a fost amestecat cu soluția-tampon. Evitați consumarea de alimente sau băuturi începând cu 1 oră înainte şi timp de 1 oră după vaccinare.

Dacă luați mai mult Dukoral decât trebuie
Dacă luați dozele la interval mai mic de o săptămână, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
Deoarece fiecare flacon de Dukoral conține o singură doză, supradozajul este puțin probabil.
Dacă ați luat mai mult de o doză o dată, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Dukoral poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.
Adresați-vă imediat unui medic dacă manifestați următoarele reacții adverse grave:
- diaree severă cu pierdere a apei din organism
- reacții alergice grave ce produc umflare a feței sau a gâtului şi dificultăți la respirație

Alte reacții adverse:
Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):
- diaree, dureri abdominale, crampe abdominale, zgomote abdominale (borborisme), balonare, meteorism şi disconfort abdominal generalizat
- dureri de cap

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000)
- febră
- stare generală de rău, amețeală

- greață, vărsături, pierderea/scăderea apetitului alimentar
- inflamare, iritare a mucoasei nazale şi tuse.

Reacțiile adverse foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000):
- erupții la nivelul pielii
- dureri în gât, scădere a senzației gustative
- moleşeală/oboseală
- transpirații, tremurături
- dureri articulare,
- dificultate de a dormi

Alte reacții adverse (a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile)
- simptome de tip gripal, simptome ale aparatului respirator, frisoane, dureri generalizate, slăbiciune
- urticarie, mâncărimi
- umflare a ganglionilor limfatici
- amorțeli sau furnicături
- creştere a tensiunii arteriale

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

5. Cum se păstrează Dukoral

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
Nu utilizați Dukoral după data de expirare înscrisă pe cutie.
A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

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

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

6. Conținutul ambalajului şi alte informații

Ce conține Dukoral
- Substanțele active sunt:
  $31{,}25 \times 10^9$ bacterii* din fiecare din următoarele tulpini de *V. cholerae* O1: Inaba, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Inaba, biotipul El Tor (inactivat cu formalină), Ogawa, biotipul clasic (inactivat prin căldură), Ogawa, biotipul clasic (inactivat cu formalină).
  Subunitate B recombinantă de toxină holerică (rCTB), 1 mg.
  *conținut bacterian înainte de inactivare

- Celelalte componente ale suspensiei de vaccin sunt dihidrogenofosfat de sodiu, hidrogenofosfat disodic, clorură de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.

- Granulele efervescente conțin bicarbonat de sodiu, acid citric, carbonat de sodiu, zaharinat de sodiu, citrat de sodiu şi aromă de zmeură.

Cum arată Dukoral şi conținutul ambalajului
Dukoral se prezintă sub formă de suspensie şi granule efervescente pentru suspensia orală. Vaccinul este o suspensie albicioasă, ambalată într-un flacon. Granulele efervescente sunt de culoare albă, cu aromă de zmeură şi sunt ambalate într-un plic.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață şi fabricantul
Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Suedia.
infodukoral@valneva.com

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.
Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.