

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dosis vaccinesuspension (3 ml) indeholder:

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

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

\* Bakterieindhold inden inaktivering.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

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

En dosis indeholder ca. 1,1 g natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Suspension og brusepulver til oral suspension:

- Suspension til oral suspension.
- Pulver til oral suspension i et brev.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Primært vaccinationsforløb*

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

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

#### *Booster-dosis*

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

#### *Børn under 2 år*

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

#### *Ældre*

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

### Administration:

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

*Børn fra 2 til under 6 år:* Halvdelen af bufferopløsningen kasseres, og den resterende del (cirka 75 ml) blandes med al suspensionen i hættesglasset.

## 4.3 Kontraindikationer

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

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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

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

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### 4.8 Bivirkninger

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

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

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

##### Metabolisme og ernæring

Sjældent	Ingen appetit/mangel på appetit
Meget sjældent	Dehydrering

##### Nervesystemet

Ikke almindelig	Hovedpine
Sjældent	Svimmelhed
Meget sjældent	Omtågethed, insomni, besvimelse, nedsat smagssans

##### Luftveje, thorax og mediastinum

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

##### Mave-tarm-kanalen

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

##### Hud og subkutane væv

Meget sjældent	Svedtendens, udslæt
----------------	---------------------

##### Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget sjældent	Ledsmerter
----------------	------------

##### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Sjældent	Feber, utilpashed
Meget sjældent	Træthed, kulderystelser

##### *Bivirkninger observeret under overvågningen efter markedsføring af produktet*

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

Infektioner og parasitære sygdomme: Gastroenteritis

Blod og lymfesystem: Lymfadenitis

Nervesystemet: Paræstesi  
 Vaskulære sygdomme: Hypertension  
 Luftveje, thorax og mediastinum: Dyspnø, øget sputum  
 Mave-tarm-kanalen: Flatulens  
 Hud og subkutane væv: Urticaria, angioødem, pruritus  
 Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Smerter, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Bakterielle vacciner, ATC-kode: J07AE01

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Effektivitet over for kolera

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

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

I feltstudier i Bangladesh var den beskyttende effekt af Dukoral i den samlede population 85% (95% CI: 56, 95, Per-protocol-analyse) i de første 6 måneder af opfølgningsperioden. Varigheden af vaccinnens beskyttelse varierede efter alder: 6 måneder for børn og 2 år for voksne (se nedenstående tabel). En forberedende analyse indikerede, at 2 vaccinedoser var lige så effektive som 3 vaccinedoser til voksne.

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

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

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

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

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

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

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

### Immunogenicitet

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ikke relevant.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

- suspension til oral suspension:

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat  
Natriumchlorid  
Vand til injektionsvæsker

- pulver til oral suspension i et brev:

Natriumhydrogencarbonat  
Citronsyre  
Natriumcarbonat, vandfrit  
Saccharinnatrium  
Natriumcitrat  
Hindbærearoma

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

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

Opbevaringsforhold efter første åbning af præparatet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

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

Hver dosis vaccine leveres som et hætteglas med suspension sammen med 1 brev brusepulver.

Pakningsstørrelser: 1x1 dosis, 2x1 dosis, 20x1 dosis

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.



## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Brusepulveret skal opløses i cirka 150 ml koldt vand for at få bufferopløsningen. Hætteglasset med vaccinen skal rystes forsigtigt, og vaccinesuspensionen sættes herefter til bufferopløsningen og blandes grundigt, så man får en farveløs, let opaliserende oral suspension.

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/263/001-003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. april 2004

Dato for seneste fornyelse: 25. marts 2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

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

## **BILAG II**

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

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

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

Valneva Sweden AB  
Gunnar Asplunds allé 16  
SE-171 69 Solna  
Sverige

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

Valneva Sweden AB  
Gunnar Asplunds allé 16  
SE-171 69 Solna  
Sverige

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

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

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

Kravene til fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****DUKORAL – 1 dosis pakning, 2x1 dosis pakning, 20x1 dosis pakning (ydre emballage)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Aktive stoffer: 1 dosis indeholder

- 31,25x10<sup>9</sup> bakterier\* af hver af følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktiveret), Inaba El Tor biotype (formalin-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktiveret), Ogawa klassisk biotype (formalin-inaktiveret).
- Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg.

\*bakterieindhold inden inaktivering

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium. Der er yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml suspension i et hætteglas og 5,6 g brusepulver i et brev.

1 dosis

2x1 dosis

20x1 dosis

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.

Suspensionen skal blandes med bufferopløsning inden indtagelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

DUKORAL

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en unik identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**DUKORAL – 20x1 dosis pakning (indre emballage til 20 hætteglas med vaccine)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DUKORAL, suspension  
Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Aktive stoffer: 1 dosis indeholder

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

\*bakterieindhold inden inaktivering

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml suspension i et hætteglas.  
20x1 dosis.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Suspensionen skal blandes med bufferopløsning inden indtagelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/263/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**DUKORAL – 20x1 dosis pakning (indre emballage for 20 breve med natriumhydrogencarbonat)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Natriumhydrogencarbonat  
Brusepulver

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natrium. Der er yderligere oplysninger i indlægssedlen.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20x5,6 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/263/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**DUKORAL, etiket til hætteglas 1 dosis**

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

DUKORAL suspension  
Oral anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 dosis (3 ml)

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Natriumhydrogencarbonat 5,6 g brev**

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

Natriumhydrogencarbonat brusepulver  
Oral anvendelse.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Skal anvendes sammen med DUKORAL.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5,6 g

**6. ANDET**

Valneva Sweden AB, Sverige

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **DUKORAL suspension og brusepulver til oral suspension**

Vaccine mod kolera (inaktiveret, oral).

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

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

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

#### **1. Virkning og anvendelse**

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

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

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

##### **Tag ikke Dukoral**

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

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De tager Dukoral

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

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

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

##### **Børn**

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

##### **Brug af anden medicin sammen med Dukoral**

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



### **Brug af Dukoral sammen med mad og drikke**

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

### **Graviditet og amning**

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Dukoral indeholder natrium**

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

## **3. Sådan skal De tage Dukoral**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen.

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

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

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

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

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

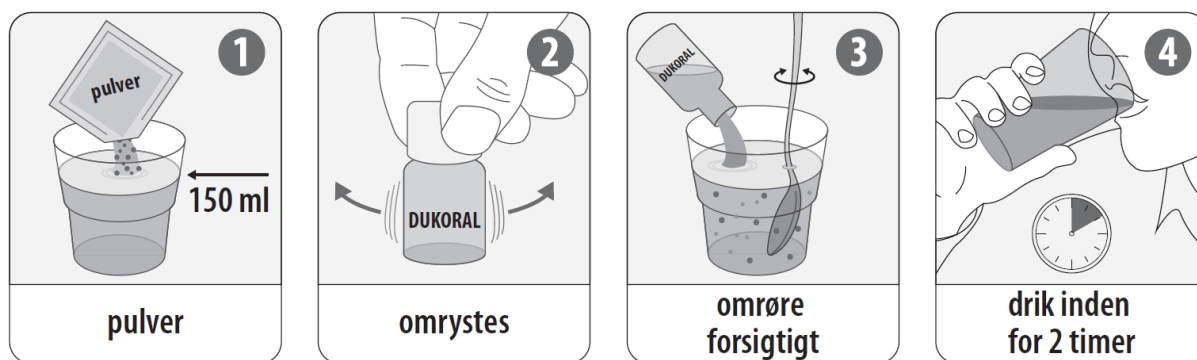
Det tager cirka 1 uge efter den sidste dosis, før beskyttelsen sætter ind.

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

Suspensionen, der leveres i et hætteglas med en enkelt dosis, er en hvidlig opløsning (suspension). Hvert hætteglas leveres sammen med et brev, der indeholder et hvidt brusepulver med natriumhydrogencarbonat. Brusepulveret skal opløses i et glas koldt vand, og suspensionen skal blandes med den dermed fremstillede bufferopløsning. Det er vigtigt at bruge bufferopløsningen, da den beskytter vaccinen mod mavesyren.

Hele blandingen skal drikkes inden for 2 timer efter opblanding med bufferopløsningen.

## Brugsanvisning:



1. Bufferopløsningen fremstilles ved at opløse brusepulveret i et glas koldt vand (cirka 150 ml) ved forsigtig omrøring.  
Brug ikke nogen anden væske.  
*Til børn i alderen fra 2 til under 6 år: Halvdelen af bufferopløsningen kasseres.*
2. Hætteglasset med Dukoral® suspension omrystes (1 hætteglas = 1 dosis).
3. Hæld indholdet af hætteglasset med Dukoral® suspension i glasset med bufferopløsning (se 1). Blandes ved at omrøre forsigtigt.
4. Drik hele blandingen inden for 2 timer. Undgå mad og drikke fra 1 time inden og indtil 1 time efter indtagelse af blandingen.

### Hvis De har taget for meget Dukoral

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

Overdosering er usandsynligt, da hvert hætteglas med Dukoral kun indeholder én dosis.

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

### Hvis De har glemt at tage Dukoral

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

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

## 4. Bivirkninger

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

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

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

Andre bivirkninger:

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

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

- Hovedpine.

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

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

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

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

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

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

Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Dukoral efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

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

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Dukoral indeholder:**

- Aktive stoffer:  
31,25x10<sup>9</sup> bakterier\* af hver af følgende V. cholerae O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varme-inaktiveret), Inaba El Tor biotype (formalin-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (varme-inaktiveret), Ogawa klassisk biotype (formalin-inaktiveret).  
Rekombinant koleratoksin B-subenhed (rCTB) 1 mg.  
\*bakterieindhold inden inaktivering

- Øvrige indholdsstoffer i vaccinesuspensionen: natriumdihydrogenphosphat, dinatriumhydrogenphosphat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.
- Brusepulveret indeholder natriumhydrogencarbonat, citronsyre, natriumcarbonat, saccharinnatrium, natriumcitrat og hindbærearoma.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Dukoral leveres som en suspension og brusepulver til oral suspension. Suspensionen er en hvidlig suspension i et hætteglas. Brusepulveret er hvidt med hindbærearoma og leveres i et brev.

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Sverige.

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

### **Fremstiller**

Valneva Sweden AB, Gunnar Asplunds allé 16, SE-171 69 Solna, Sverige.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ**

Andre informationskilder

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

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