

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dukoral sospensione e polvere effervescente per sospensione orale
Vaccino contro il colera (orale, inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose della sospensione di vaccino (3 ml) contiene:

- 1,25 x 10¹¹ batteri complessivi, appartenenti ai seguenti ceppi:

Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo classico (inattivato con il calore) 31,25x10⁹ batteri*

Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo El Tor (inattivato con formalina) 31,25x10⁹ batteri*

Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore) 31,25x10⁹ batteri*

Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina) 31,25x10⁹ batteri*

- Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg
(prodotta nel *V. cholerae* O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico)

*Conta batterica effettuata prima dell'inattivazione.

Eccipienti:

Sodio fosfato monobasico diidrato 2,0 mg, sodio fosfato dibasico diidrato 9,4 mg, sodio cloruro 26 mg, sodio bicarbonato 3600 mg, sodio carbonato anidro 400 mg, saccarina sodica 30 mg, sodio citrato 6 mg

Una dose contiene circa 1,1 g di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione e polvere effervescente per sospensione orale:

- Sospensione per sospensione orale
- Polvere per sospensione orale in bustina.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dukoral è indicato per l'immunizzazione attiva nei confronti della malattia provocata dal sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*, negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età, che intendono recarsi in zone endemiche/epidemiche.

L'uso di Dukoral deve essere stabilito sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo conto della variabilità dell'epidemiologia e del rischio di contrarre la malattia nelle diverse aree geografiche e condizioni di viaggio.

Dukoral non deve sostituire le normali misure protettive. In caso di diarrea si devono intraprendere le procedure di reidratazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Schema della vaccinazione di base

Per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età il ciclo standard della vaccinazione di base contro il colera con Dukoral consiste in 2 dosi. I bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età devono assumere 3 dosi. Somministrare le dosi a intervalli di almeno una settimana. Se sono trascorse più di 6 settimane tra le dosi, è necessario ricominciare il ciclo di immunizzazione di base.

È necessario completare l'immunizzazione almeno 1 settimana prima della possibile esposizione al *V. cholerae* O1.

Dose di richiamo

Per una protezione continuativa nei confronti del colera, si raccomanda una singola dose di richiamo, entro 2 anni per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni di età ed entro 6 mesi per i bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età. Non sono stati prodotti dati sull'efficacia clinica di dosi di richiamo ripetute. Comunque, dati immunologici e sulla durata della protezione suggeriscono che nel caso sia trascorso un periodo fino a 2 anni dall'ultima vaccinazione per gli adulti, e fino a 6 mesi per i bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età, sarà necessario somministrare una singola dose di richiamo. Nel caso siano trascorsi più di 2 anni dall'ultima vaccinazione (più di 6 mesi per i bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età) sarà necessario ripetere il ciclo di base.

Bambini al di sotto dei 2 anni di età

Dukoral è stato somministrato a bambini di età compresa tra 1 e 2 anni nell'ambito di studi sulla sicurezza e l'immunogenicità, ma l'efficacia protettiva non è stata studiata in questo gruppo di età. Quindi l'uso di Dukoral nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non è raccomandato.

Anziani

I dati sull'efficacia protettiva del vaccino nei soggetti dai 65 anni sono molto limitati.

Modo di somministrazione

Il vaccino è per uso orale. Prima dell'ingestione, la sospensione deve essere miscelata con la soluzione buffer (sodio bicarbonato), come descritto di seguito. Il sodio bicarbonato viene fornito sotto forma di polvere effervescente da sciogliere in un bicchiere d'acqua fresca (circa 150 ml). È possibile usare acqua clorurata. La sospensione deve essere poi miscelata con la soluzione buffer e bevuta entro 2 ore. Non ingerire cibo e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la vaccinazione. Evitare la somministrazione di altri medicinali per os 1 ora prima e 1 ora dopo la somministrazione di Dukoral.

Bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età

Gettare via metà della soluzione buffer e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla formaldeide.

Rinviare la somministrazione di Dukoral nei soggetti affetti da malattie gastrointestinali acute o da malattie febbrili acute.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo la somministrazione delle dosi di richiamo.

Dukoral conferisce una protezione specifica nei confronti del sierogruppo O1 del *Vibrio cholerae*. L'immunizzazione non protegge nei confronti del sierogruppo O139 del *Vibrio cholerae* o di altre specie di Vibrione.

Nei soggetti HIV positivi, i dati disponibili sull'immunogenicità e la sicurezza del vaccino sono limitati. L'efficacia protettiva del vaccino non è stata studiata. L'immunizzazione dei soggetti HIV positivi potrebbe dare luogo ad aumenti transitori della carica virale. Dukoral potrebbe non indurre livelli protettivi di anticorpi nei soggetti con malattia avanzata da HIV. Tuttavia uno studio sull'efficacia in una popolazione ad elevata prevalenza di positività per l'HIV ha mostrato un livello di protezione simile a quello ottenuto in altre popolazioni.

Nei soggetti vaccinati che presentano immunosoppressione endogena o iatrogena la risposta anticorpale potrebbe essere insufficiente.

Durante il processo di fabbricazione viene utilizzata formaldeide ed è possibile che questa sia presente in tracce nel prodotto finale per cui è necessario fare attenzione nei soggetti con ipersensibilità accertata alla formaldeide.

Una dose di Dukoral contiene circa 1,1 g di sodio. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio devono tenerne conto.

Il vaccino non fornisce una protezione totale ed è importante attenersi in via aggiuntiva alle misure standard di protezione per evitare il colera.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il vaccino è acido labile. Cibi e bevande aumentano la produzione di acido da parte dello stomaco e possono compromettere l'effetto del vaccino. Per questo non si devono ingerire cibi e bevande 1 ora prima e 1 ora dopo la somministrazione di Dukoral.

Evitare di somministrare altri vaccini e medicinali per os 1 ora prima e 1 ora dopo la somministrazione di Dukoral.

I risultati preliminari di uno studio clinico condotto su un numero ridotto di volontari non ha mostrato alcuna interazione con la risposta anticorpale a Dukoral quando insieme a Dukoral veniva somministrato un vaccino vivo per os (enterocapsule) contro il tifo. Lo studio non ha esaminato la risposta immune al vaccino vivo antitifico. Ugualmente, è stato somministrato, in concomitanza con Dukoral, un vaccino contro la febbre gialla e non sono state osservate interazioni con la risposta immune al vaccino contro la febbre gialla. Non sono state studiate le risposte immuni al Dukoral. Nessun altro vaccino/medicinale, compresi il vaccino antipolio per os e gli antimalarici, è stato somministrato in concomitanza con Dukoral negli studi clinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati sulla tossicità riproduttiva negli animali. In seguito a un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, è possibile somministrare il vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, benché non siano stati effettuati studi clinici specifici dedicati a questo argomento.

Durante una campagna per la vaccinazione di massa a Zanzibar, 196 donne in stato di gravidanza hanno ricevuto almeno 1 dose di Dukoral. Non sono emerse evidenze statisticamente significative di effetti nocivi causati dall'esposizione a Dukoral in gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi è alcuna evidenza di alterazione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Dukoral è stata valutata attraverso studi clinici che hanno coinvolto adulti e bambini a partire dai 2 anni di età, condotti in Paesi endemici e non endemici per il colera e per l'*Escherichia coli* enterotossigena (ETEC) che produce enterotossina termolabile (LT). Nel corso degli studi clinici sono state somministrate oltre 94.000 dosi di Dukoral. Tra uno studio e l'altro ci sono state differenze nella valutazione della sicurezza, per quanto riguarda le modalità di sorveglianza, la definizione dei sintomi e la durata del follow up. Nella maggior parte degli studi gli eventi avversi sono stati valutati attraverso la sorveglianza passiva. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza, come i sintomi gastrointestinali comprendenti dolore addominale, diarrea, feci liquide, nausea e vomito, si sono manifestati con frequenze simili nei gruppi che avevano assunto il vaccino o il placebo.

Classificazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro	perdita dell'appetito o scarso appetito
Molto raro	disidratazione

Patologie del sistema nervoso

Non comune	cefalea
Raro	capogiri
Molto raro	sonnolenza, insonnia, mancamento, senso del gusto diminuito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro	sintomi respiratori (comprendenti rinite e tosse)
------	---

Patologie gastrointestinali

Non comune	diarrea, crampi addominali, dolore addominale, gorgoglio gastrico/addominale (gas), fastidio addominale
Raro	vomito, nausea
Molto raro	mal di gola, dispepsia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro	sudorazione, eruzione cutanea
------------	-------------------------------

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro	dolore articolare
------------	-------------------

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro	febbre, malessere
Molto raro	stanchezza, brividi

Reazioni avverse dalla sorveglianza successiva all'immissione in commercio.

Qui sotto vengono elencate ulteriori reazioni avverse segnalate nel corso della sorveglianza successiva all'immissione in commercio.

Infezioni ed infestazioni: gastroenterite

Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenite

Patologie del sistema nervoso: parestesia

Patologie vascolari: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea, espettorato aumentato

Patologie gastrointestinali: flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria, angioedema, prurito

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore, sindrome simil-influenzale, astenia, brividi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati sul sovradosaggio sono limitati. Le reazioni avverse segnalate sono compatibili con quelle osservate con le dosi raccomandate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AE01

Meccanismo d'azione

Il vaccino contiene batteri di *V. cholerae* O1 interi uccisi e la subunità B non tossica ricombinante della tossina colerica (CTB). Il vaccino contiene ceppi batterici dei sierotipi Inaba e Ogawa e dei biotipi El Tor e Classico. Dukoral si assume per via orale con un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica. Il vaccino agisce inducendo la produzione di anticorpi contro i componenti batterici e la CTB. Gli anticorpi intestinali antibatterici ostacolano l'adesione dei batteri alla parete intestinale impedendo così la colonizzazione del *V. cholerae* O1. Gli anticorpi intestinali antitossina ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale prevenendo così i sintomi diarroici mediati dalle tossine.

La tossina termolabile (LT) dell'*E. coli* enterotossigena (ETEC) è strutturalmente, funzionalmente e immunologicamente simile alla CTB. Le due tossine presentano una cross-reattività immunologica.

Efficacia nei confronti del colera

L'efficacia nei confronti del colera è stata valutata in tre studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in Bangladesh (zona endemica) e in Perù (zona non endemica). La tabella qui sotto riporta il numero di pazienti arruolati, i regimi posologici e la durata del follow up.

Ubicazione dello studio	Anno	Regime posologico	Numero (Gruppi di età)	Follow up
Colera				
Bangladesh	1985-88	3 dosi a intervalli di 6 settimane	89.152 (2-65 anni)	da 6 mesi a 5 anni
Perù, popolazione e militare	1994	2 dosi a distanza di 7-11 giorni l'una dall'altra	1.563 (18-65 anni)	5 mesi
Perù, Pampas	1993-95	2 dosi a distanza di 2 settimane una dall'altra con una dose di richiamo dopo 1 anno	21.924 (2-65 anni)	2 anni

Nello studio sul campo in Bangladesh, l'efficacia protettiva di Dukoral sulla popolazione complessiva è stata dell'85% (IC 95%: 56,95, analisi per protocollo) per i primi 6 mesi del follow up. La durata della protezione vaccinicca è risultata variabile in base all'età, da 6 mesi nei bambini a 2 anni negli adulti (vedi la tabella qui sotto). Un'analisi esplorativa ha suggerito che negli adulti 2 dosi di vaccino sembrano avere la stessa efficacia di 3 dosi.

Tabella: efficacia protettiva nei confronti del colera nello studio del Bangladesh (analisi per protocollo)

	Efficacia protettiva, % (IC 95%)	
	Adulti e bambini >6 anni	Bambini tra 2 e 6 anni
6 mesi	76 (30; 92)	100
1° anno	76 (60; 85)	44 (10; 65)
2° anno	60 (36; 76)	33 (-23; 64)

Nel secondo studio, condotto in Perù e nel quale sono state arruolate reclute militari, l'efficacia protettiva a breve termine nei confronti del colera dopo 2 dosi di vaccino è stata dell'85% (IC 95%: 36, 97, analisi per protocollo). Il terzo studio, uno studio sul campo condotto in Perù, non ha dimostrato alcun effetto protettivo nei confronti del colera durante il primo anno. In seguito a una dose di richiamo 10-12 mesi dopo l'immunizzazione di base, l'efficacia protettiva durante il secondo anno è stata del 60,5% (IC 95%: 28; 79).

L'efficacia protettiva contro il colera è stata valutata nell'ambito di due campagne per la vaccinazione di massa organizzate in Mozambico (dicembre 2003-gennaio 2004) e a Zanzibar (febbraio 2009-maggio 2010).

Nello studio caso-controllo condotto durante la campagna per la vaccinazione di massa in Mozambico, l'efficacia protettiva di 2 dosi di Dukoral è risultata dell'84% (IC al 95%: 43, 95 secondo l'analisi per protocollo; p=0,005) per i 5 mesi iniziali di follow-up.

Nell'analisi longitudinale per coorte condotta durante la campagna per la vaccinazione di massa a Zanzibar, l'efficacia protettiva osservata dopo la somministrazione di 2 dosi di Dukoral è risultata del 79% (IC al 95%: 47, 92) per un periodo di follow-up di 15 mesi. In aggiunta alla protezione diretta, è stato dimostrato che, nei contesti presi in esame, Dukoral garantisce una significativa protezione indiretta (immunità di gregge).

L'efficacia protettiva di Dukoral nei confronti del colera dopo vaccinazioni di richiamo ripetute non è stata studiata.

Immunogenicità

Non è stato identificato alcun correlato immunologico accertato di protezione nei confronti del colera dopo vaccinazione per via orale. Tra le risposte anticorpali sieriche, compresa la risposta anticorpale vibrocida, e la protezione, la correlazione è scarsa. Probabilmente l'immunità protettiva è mediata dagli anticorpi secretori IgA prodotti localmente a livello intestinale.

Il vaccino ha indotto risposte anti tossine intestinali da parte delle IgA nel 70-100% dei soggetti vaccinati. Nel 35-55% dei soggetti vaccinati sono stati osservati anticorpi vibrocidi nel siero contro i componenti batterici mentre anticorpi anti tossine sono stati osservati nel 78-87% dei soggetti vaccinati. Una dose di richiamo ha suscitato una risposta anamnestiche indicativa di una memoria immunitaria. È stato stimato che negli adulti la memoria immunitaria possa durare almeno 2 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti test preclinici di sicurezza con il vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

– sospensione per sospensione orale:

Sodio fosfato monobasico diidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

– polvere per sospensione orale in bustina:

Sodio bicarbonato

Acido citrico

Sodio carbonato, anidro

Saccarina sodica

Sodio citrato

Aroma di lampone

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo aver disciolto nell'acqua la polvere effervescente e aver aggiunto la sospensione di vaccino, la miscela deve essere bevuta entro 2 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Il prodotto, all'interno del flacone e della bustina non aperti, conservato nell'imballaggio esterno, è stabile a temperature fino a 25°C per un periodo di 14 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto deve essere usato o eliminato.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di sospensione di vaccino vengono inseriti in flaconi (di vetro di tipo I) con tappo in gomma (gomma bromobutilica) e tappo a vite.

5,6 g di polvere effervescente vengono inseriti in bustine con uno strato interno di poliestere/polietilene a bassa densità (LDPE) e uno strato esterno di alluminio/polietilene a bassa densità (LDPE).

Per ogni dose di vaccino vengono forniti un flacone di sospensione e una bustina di polvere effervescente.

Formati delle confezioni: da 1x1 dose, da 2x1 dosi, da 20x1 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sciogliere la polvere effervescente in circa 150 ml d'acqua fresca per ottenere la soluzione buffer. Agitare delicatamente il flacone con il vaccino, quindi aggiungere la sospensione di vaccino alla soluzione buffer, mescolando con cura fino a ottenere la sospensione orale incolore leggermente opalescente.

Bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età: gettare via metà della soluzione buffer e miscelare quella che rimane (circa 75 ml) con l'intero contenuto del flacone di vaccino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Valneva Sweden AB
S-10521 Stoccolma
Svezia
+46 (0)8 735 1000
infodukoral@valneva.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/263/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 aprile 2004

Data del rinnovo più recente: 25 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione Europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

DUKORAL – Confezione monodose, Confezione dosi 2x1, Confezione dosi 20x1 (involucro esterno)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUKORAL sospensione e polvere effervescente per sospensione orale
Vaccino contro il colera (orale, inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Principi attivi: 1 dose contiene

- 31,25x10⁹ batteri* per ciascuno dei seguenti ceppi di *V. cholerae* O1: biotipo classico Inaba (inattivato con il calore), biotipo El Tor Inaba (inattivato con formalina), biotipo classico Ogawa (inattivato con il calore), biotipo classico Ogawa (inattivato con formalina)
- subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg.

*contenuto batterico prima dell'inattivazione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 ml di sospensione in un flacone e 5,6 g di polvere effervescente in una bustina.

1 dose

2x1 dosi

20x1 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Miscelare la sospensione con la soluzione buffer prima di berla.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Valneva Sweden AB
105 21 Stoccolma
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

DUKORAL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

DUKORAL – Confezione dosi 20x1 (scatola interna con 20 flaconi di vaccino)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DUKORAL sospensione
Vaccino contro il colera (orale, inattivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Principi attivi: 1 dose contiene

- 31,25x10⁹ batteri* per ciascuno dei seguenti ceppi di *V. cholerae* O1: biotipo classico Inaba (inattivato con il calore), biotipo El Tor Inaba (inattivato con formalina), biotipo classico Ogawa (inattivato con il calore), biotipo classico Ogawa (inattivato con formalina)
- subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg.

*contenuto batterico prima dell'inattivazione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

3 ml di sospensione in un flacone
20x1 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Miscelare la sospensione con la soluzione buffer prima di berla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Valneva Sweden AB
105 21 Stoccolma
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/263/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**DUKORAL – Confezione dosi 20x1 (scatola interna con 20 bustine di sodio bicarbonato)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sodio bicarbonato
Polvere effervescente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sodio. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

20x5,6 g

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da utilizzare con DUKORAL.
Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. MM/AAAA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Valneva Sweden AB
105 21 Stoccolma
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/263/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DUKORAL, etichetta del flacone da 1 dose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

DUKORAL sospensione
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (3 ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

5,6 g di sodio bicarbonato, bustina

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Sodio bicarbonato polvere effervescente
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Da utilizzare con DUKORAL.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP MM/AAAA

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,6 g

6. ALTRO

Valneva Sweden AB, Svezia

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

DUKORAL, sospensione e polvere effervescente per sospensione orale

Vaccino contro il colera (orale, inattivato).

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il vaccino perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Si assicuri di miscelare il vaccino con la soluzione buffer come descritto in questo foglio. Vedere paragrafo 3.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Dukoral e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Dukoral
3. Come usare Dukoral
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dukoral
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Dukoral e a cosa serve

Dukoral è un vaccino orale contro il colera che stimola le difese immunitarie nell'intestino. Il vaccino protegge nei confronti del colera adulti e bambini dai 2 anni in su.

Dukoral induce l'organismo a sviluppare una protezione contro il colera. Dopo aver ricevuto il vaccino, l'organismo produrrà sostanze dette anticorpi, che combattono la tossina e i batteri del colera responsabili della diarrea.

2. Cosa deve sapere prima di usare Dukoral

Non usi Dukoral:

- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti del vaccino (elencati al paragrafo 6) o alla formaldeide
- se ha un disturbo acuto dello stomaco o un'infezione con febbre (la vaccinazione deve essere rimandata)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Dukoral:

- se assume un medicinale che agisce sul sistema immunitario
- se è affetto da una malattia del sistema immunitario (compresa l'infezione da HIV).

Nel suo caso il vaccino potrebbe garantirle un livello di protezione inferiore a quello fornito alle persone con un sistema immunitario indenne.

Il vaccino non fornisce una protezione totale ed è importante attenersi ai consigli sulla dieta e l'igiene per evitare le forme diarroiche.

Bambini

Non dia questo vaccino a bambini al di sotto dei 2 anni poiché in questo gruppo la protezione non è stata studiata.

Altri medicinali e Dukoral

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda altri medicinali a partire da 1 ora prima fino a 1 ora dopo aver assunto il vaccino.

Dukoral con cibi e bevande

Evitare cibi e bevande a partire da 1 ora prima fino a 1 ora dopo la vaccinazione.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere il vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non vi sono motivi di sospettare che Dukoral possa influire sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Dukoral contiene sodio

Dukoral contiene circa 1,1 g di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come usare Dukoral

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Adulti e bambini dai 6 anni di età

La vaccinazione di base è costituita da 2 dosi da assumere per via orale (per bocca) ad almeno 1 settimana (fino a 6 settimane) di distanza una dall'altra.

- Assuma la 1^a dose non più tardi di 2 settimane prima di partire per il viaggio.
- Assuma la 2^a dose almeno 1 settimana dopo la 1^a dose e almeno 1 settimana prima di partire.

L'ultima dose impiega circa 1 settimana per iniziare ad esplicare la sua azione protettiva.

Per una protezione continuativa si raccomanda di rivaccinarsi entro 2 anni. Se sono trascorsi meno di 2 anni dall'ultima vaccinazione è sufficiente una dose singola per rinnovare la protezione. Se sono trascorsi più di 2 anni dall'ultima dose di vaccino è necessario ripetere la vaccinazione di base (2 dosi).

Bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni di età

La vaccinazione di base è costituita da 3 dosi da assumere per via orale (per bocca) ad almeno 1 settimana (fino a 6 settimane) di distanza una dall'altra. Per la miscelazione con il vaccino si deve utilizzare solo metà della soluzione di sodio bicarbonato.

- Dia al bambino la 1^a dose non più tardi di 3 settimane prima di partire.
- Dia al bambino la 2^a dose almeno 1 settimana dopo la 1^a dose.
- Dia al bambino la 3^a dose almeno 1 settimana dopo la 2^a dose e almeno 1 settimana prima di partire.

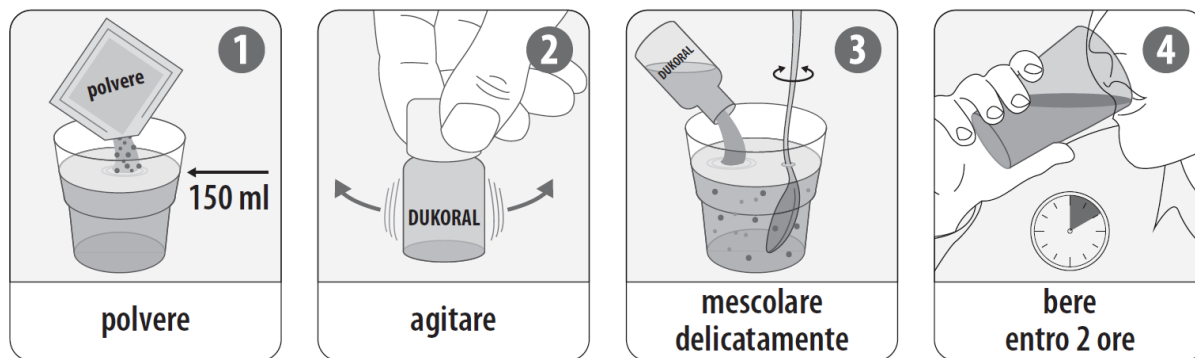
L'ultima dose impiega circa 1 settimana per iniziare ad esplicare la sua azione protettiva.

Per una protezione continuativa si raccomanda la rivaccinazione entro 6 mesi. Se sono trascorsi meno di 6 mesi dall'ultima vaccinazione è sufficiente una singola dose per rinnovare la protezione. Se sono trascorsi più di 6 mesi dall'ultima vaccinazione è necessario ripetere la vaccinazione di base (3 dosi).

La sospensione fornita in un flacone di vetro monodose è una sospensione biancastra. Ogni flacone è accompagnato da una bustina che contiene una polvere effervescente di sodio bicarbonato di colore bianco. La polvere effervescente deve essere sciolta in un bicchiere d'acqua fresca e la risultante soluzione di sodio bicarbonato deve essere miscelata con la sospensione. È importante usare la soluzione di sodio bicarbonato perché protegge il vaccino dall'acidità gastrica.

Bere tutta la miscela entro 2 ore dalla miscelazione con la soluzione di sodio bicarbonato.

Istruzioni per l'uso:



1. Per preparare la soluzione di sodio bicarbonato, sciogliere la polvere effervescente in un bicchiere d'acqua fresca (circa 150 ml), mescolando delicatamente.
Non usare altri liquidi.
Per i bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni: gettare via metà della soluzione di sodio bicarbonato.
2. Agitare il flacone contenente la sospensione di Dukoral® (1 flacone = 1 dose).
3. Versare il contenuto del flacone contenente la sospensione di Dukoral® nel bicchiere con la soluzione di sodio bicarbonato (vedere punto 1). Mescolare delicatamente.
4. Bere tutta la miscela entro 2 ore. Evitare cibi e bevande a partire da 1 ora prima fino a 1 ora dopo l'assunzione della miscela.

Se prende più Dukoral di quanto deve

Se prende le dosi a meno di una settimana di distanza, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

È improbabile che si verifichino casi di sovradosaggio poiché ciascun flacone di Dukoral contiene solo una dose.

Se prende più di una dose in un'unica volta, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di prendere Dukoral

È possibile assumere la 2^a dose di Dukoral fino a 6 settimane dopo la 1^a dose (i bambini da 2 e al di sotto dei 6 anni devono prendere 3 dosi). Se sono trascorse più di 6 settimane, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo vaccino, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Dukoral può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico qualora sviluppi i seguenti effetti indesiderati seri:

- diarrea grave con perdita di acqua dal corpo
- gravi reazioni allergiche che provocano gonfiore di viso o gola e fiato corto

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 100)

- Diarrea, dolore di stomaco, crampi allo stomaco, gorgoglii dello stomaco, stomaco gonfio, gas nello stomaco e generale fastidio allo stomaco
- Mal di testa

Effetti indesiderati rari (si possono manifestare fino a 1 persona su 1.000)

- Febbre
- Sensazione di stare poco bene, capogiro
- Nausea (sensazione di star male), vomito, perdita dell'appetito o appetito scarso
- Gonfiore, irritazione delle mucose nasali e tosse

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Eruzione cutanea
- Mal di gola, senso del gusto ridotto
- Spossatezza/stanchezza
- Sudorazione, brividi
- Dolore articolare
- Difficoltà a dormire

Altri effetti indesiderati (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Sintomi simil-influenzali, sintomi respiratori, brividi, dolore generalizzato, debolezza
- Orticaria, sensazione di prurito
- Ingrossamento dei linfonodi
- Intorpidimento o formicolio
- Pressione sanguigna alta

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dukoral

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Dukoral dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Il prodotto, all'interno del flacone e della bustina non aperti, conservato nell'imballaggio esterno, è stabile a temperature fino a 25°C per un periodo di 14 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto deve essere usato o eliminato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dukoral

- I principi attivi sono:
31,25x10⁹ batteri* per ciascuno dei seguenti ceppi di *V. cholerae* O1: biotipo classico Inaba (inattivato con il calore), biotipo El Tor Inaba (inattivato con formalina), biotipo classico Ogawa (inattivato con il calore), biotipo classico Ogawa (inattivato con formalina).
Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) 1 mg.
*contenuto batterico prima dell'inattivazione

- Gli eccipienti della sospensione di vaccino sono sodio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
- La polvere effervescente contiene sodio bicarbonato, acido citrico, sodio carbonato, saccarina sodica, sodio citrato e aroma di lampone.

Descrizione dell'aspetto di Dukoral e contenuto della confezione

Dukoral si presenta come una sospensione e una polvere effervescente per sospensione orale. La sospensione è una sospensione biancastra fornita in un flacone. La polvere effervescente è bianca all'aroma di lampone ed è fornito in una bustina.

Dukoral è disponibile in confezioni da 1, 2 e 20 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Valneva Sweden AB
105 21 Stoccolma
Svezia
infodukoral@valneva.com

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.