

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dukoral suspensão e pó efervescente para suspensão oral
Vacina contra a cólera (oral, inativada)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose de suspensão da vacina (3 ml) contém:

- Um total de $1,25 \times 10^{11}$ bactérias das seguintes estirpes:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo clássico (inativado pelo calor)	31,25x10 ⁹ bactérias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo El Tor (inativado por formalina)	31,25x10 ⁹ bactérias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clássico (inativado pelo calor)	31,25x10 ⁹ bactérias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clássico (inativado por formalina)	31,25x10 ⁹ bactérias*
- Subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) 1 mg
(produzida em *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clássico estirpe 213.)

* Contagem bacteriana antes da inativação.

Excipientes:

2,0 mg de fosfato monossódico di-hidratado, 9,4 mg de fosfato de sódio dibásico di-hidratado, 26 mg de cloreto de sódio, 3600 mg de bicarbonato de sódio, 400 mg de carbonato de sódio anidro, 30 mg de sacarina sódica, 6 mg de citrato de sódio.

Uma dose contém aproximadamente 1,1 g de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e pó efervescente para suspensão oral:

- Suspensão para suspensão oral.
- Pó para suspensão oral numa saqueta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dukoral é indicado para a imunização ativa contra a doença provocada pelo *Vibrio cholerae* serogrupo O1 em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade que visitam áreas endémicas/epidémicas.

A utilização de Dukoral deve ser determinada com base nas recomendações oficiais, tomando em consideração a variabilidade da epidemiologia e o risco de contrair a doença em várias áreas geográficas e condições de viagem.

Dukoral não deve substituir as medidas protetoras padrão. No caso de diarreia, devem ser instituídas medidas de re-hidratação.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Programa de vacinação primária

O curso primário padrão da vacinação com Dukoral contra a cólera é constituído por 2 doses para o adulto e criança a partir dos 6 anos de idade. As crianças entre os 2 e os 6 anos de idade devem receber 3 doses. As doses devem ser administradas a intervalos mínimos de uma semana. Caso decorram mais de 6 semanas entre as doses, o curso de imunização primária deve ser reiniciado.

A imunização deve ser concluída pelo menos 1 semana antes da possível exposição a *V. cholerae* O1.

Dose de reforço

Para uma proteção mantida contra a cólera, recomenda-se uma dose única de reforço em 2 anos para o adulto e criança a partir dos 6 anos de idade, e no prazo de 6 meses para a criança entre os 2 e 6 anos de idade. Não se encontram disponíveis quaisquer dados de eficácia clínica relativos à administração repetida de doses de reforço. Todavia, dados imunológicos e sobre a duração da proteção sugerem que se tiverem decorrido menos de 2 anos depois da última vacinação para adultos e até 6 meses para crianças entre os 2 e os 6 anos se deve administrar uma dose de reforço. Se tiverem decorrido mais de 2 anos desde a última vacinação (mais de 6 meses para crianças entre os 2 e os 6 anos), o curso primário deve ser repetido.

Crianças com menos de 2 anos de idade

Em ensaios de segurança e imunogenicidade, procedeu-se à administração de Dukoral em crianças entre 1 e 2 anos de idade, mas a sua eficácia protetora não se encontra estudada neste grupo etário. Por conseguinte, a utilização de Dukoral não é recomendada em crianças com menos de 2 anos de idade.

Idosos

Apenas existem dados muito limitados sobre a eficácia protetora da vacina em indivíduos com 65 ou mais anos de idade.

Modo de administração

A vacina é administrada por via oral. Antes da ingestão, a suspensão deve ser misturada com a solução tampão (bicarbonato de sódio). O bicarbonato de sódio é fornecido sob a forma de pó efervescente que deve ser dissolvido num copo de água fria (aproximadamente 150 ml). Pode ser utilizada água clorada. A suspensão deve ser depois misturada com a solução tampão e bebida no prazo de 2 horas. Deve evitar-se a ingestão de sólidos e líquidos 1 hora antes e 1 hora depois da vacinação. A administração oral de outros fármacos deve ser evitada durante 1 hora antes e 1 hora depois da administração de Dukoral.

Crianças entre os 2 e os 6 anos de idade: metade da solução tampão deve ser rejeitada, e a parte restante (aproximadamente 75 ml) é misturada com a totalidade do conteúdo do frasco.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou ao formaldeído.

A administração de Dukoral deve ser adiada em indivíduos apresentando doença gastrointestinal aguda ou doença febril aguda.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Não se dispõem de quaisquer dados clínicos relativos à eficácia protetora de Dukoral contra a cólera depois da administração de doses de reforço.

Dukoral confere proteção específica contra o *Vibrio cholerae* do serogrupo O1. A imunização não protege contra *V. cholerae* do serogrupo O139 nem contra outras espécies de *Vibrio*.

Em indivíduos infetados pelo VIH, os dados disponíveis relativamente à imunogenicidade e segurança da vacina são limitados. A eficácia protetora da vacina não se encontra estudada. A imunização de indivíduos infetados pelo VIH pode induzir aumentos transitórios da carga viral. Dukoral pode não induzir níveis protetores de anticorpos em indivíduos com doença avançada pelo VIH. No entanto, um estudo de eficácia, realizado numa população com elevada prevalência de VIH, revelou uma proteção similar à observada noutras populações.

A resposta dos anticorpos, nos indivíduos vacinados com imunossupressão endógena ou iatrogénica, pode ser insuficiente.

Durante o processo de fabrico é utilizado formaldeído, pelo que podem estar presentes quantidades vestigiais deste composto no produto final. Deve ter-se precaução em indivíduos apresentando hipersensibilidade comprovada ao formaldeído.

Dukoral contém aproximadamente 1,1 g de sódio por dose, o que deve ser tido em consideração nos doentes sujeitos a uma dieta com controlo de sal.

A vacina não confere uma proteção completa, sendo importante cumprir adicionalmente medidas protetoras padrão para evitar a cólera.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A vacina é lábil aos ácidos. A ingestão de líquidos e/ou sólidos aumenta a produção de ácido no estômago e pode reduzir os efeitos da vacina. Por conseguinte, deve evitar-se a ingestão de sólidos e líquidos 1 hora antes e 1 hora depois da administração de Dukoral.

Deve evitar-se a administração de outras vacinas e medicamentos por via oral 1 hora antes e 1 hora depois da vacinação.

Os resultados preliminares de um ensaio clínico que incluiu um número limitado de voluntários não evidenciaram qualquer interação com a resposta dos anticorpos a Dukoral quando se procedeu à administração simultânea de uma vacina oral viva (cápsulas entéricas) contra a febre tifoide e Dukoral. A resposta imunitária à vacina viva contra a febre tifoide não foi investigada neste ensaio. Analogamente, procedeu-se à administração simultânea de uma vacina contra a febre-amarela e Dukoral, não se tendo observado qualquer interação com a resposta imunitária à vacina contra a febre-amarela. Não se estudaram as respostas imunitárias a Dukoral. Não se procedeu à administração simultânea de qualquer outra vacina / medicamentos, incluindo a vacina oral contra a poliomielite e antimaláricos e Dukoral em ensaios clínicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados disponíveis de estudos em animais no que respeita à toxicidade reprodutiva. Depois de uma cuidadosa análise da relação benefícios/riscos, a vacina pode ser administrada

durante a gravidez e amamentação, embora não se tenha efetuado qualquer ensaio clínico específico para avaliar este aspeto.

Durante uma campanha de vacinação em massa em Zanzibar, 196 mulheres grávidas receberam, pelo menos, uma dose de Dukoral. Não houve provas estatisticamente significativas de um efeito prejudicial da exposição ao Dukoral durante a gravidez.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem provas de efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Reações adversas nos ensaios clínicos

A segurança de Dukoral foi avaliada em ensaios clínicos, incluindo adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade e efetuados em países endémicos e não endémicos para a cólera e *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) produtora de enterotoxina lábil ao calor (LT). Durante os ensaios clínicos foram administradas mais de 94.000 doses de Dukoral. A avaliação da segurança variou consoante os ensaios relativamente ao modo de vigilância, definição dos sintomas e período de acompanhamento. Na maioria dos ensaios, os efeitos adversos foram avaliados mediante vigilância passiva. As reações adversas notificadas com maior frequência, tais como sintomas gastrointestinais incluindo dor abdominal, diarreia, perda de consistência das fezes, náusea e vômitos, ocorrem com frequências semelhantes nos grupos de vacina e placebo.

Classificação de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Raros	Perda / diminuição do apetite
Muito raros	Desidratação

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequente	Cefaleias
Raros	Tonturas
Muito raros	Sonolência, insónias, desmaios, redução do paladar

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros	Sintomas respiratórios (incluindo rinite e tosse)
-------	---------------------------------------------------

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes	Diarreia, cólicas abdominais, dor abdominal, aumento dos ruídos gástricos/abdominais (gases), desconforto abdominal
Raros	Vômitos, náuseas
Muito raros	Odinofagia, dispepsia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros	Sudação, exantema
-------------	-------------------

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito raros	Dores articulares
-------------	-------------------

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Raros	Febre, mal-estar geral
Muito raros	Fadiga, calafrios

Reações adversas na vigilância pós-comercialização

Em baixo, enumeram-se as reações adversas adicionais, notificadas durante a vigilância pós-comercialização.

Infeções e infestações: Gastroenterite

Doenças do sangue e do sistema linfático: Linfadenite

Doenças do sistema nervoso: Parestesias

Vasculopatias: Hipertensão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: Dispneia, aumento da expetoração

Doenças gastrointestinais: Flatulência

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Urticária, angioedema, prurido

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Dor, síndrome gripal, astenia, calafrios

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os dados referentes à sobredosagem são limitados. As reações adversas notificadas são consistentes com as observadas depois da administração recomendada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas bacterianas, código ATC:J07AE01

Mecanismo de ação

A vacina contém bactérias *V. cholerae* O1 totais mortas e a subunidade B recombinante não tóxica da toxina da cólera (CTB). Estão incluídas na vacina estirpes bacterianas dos serotipos Inaba e Ogawa e dos biótipos El Tor e Clássico. Dukoral é administrado por via oral com tampão de bicarbonato, que protege os antígenos contra o ácido gástrico. A vacina atua induzindo a formação de anticorpos contra os componentes bacterianos e CTB. Os anticorpos antibacterianos intestinais impedem que a bactéria se fixe à parede intestinal, impedindo consequentemente a colonização de *V. cholerae* O1. Os anticorpos intestinais antitoxina impedem que a toxina da cólera se fixe à superfície da mucosa intestinal, prevenindo consequentemente os sintomas diarreicos mediados pela toxina.

A toxina lábil ao calor (LT) da *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) é estrutural, funcional e imunologicamente semelhante a CTB. As duas toxinas apresentam uma reação cruzada do ponto de vista imunológico.

Eficácia contra a cólera

A eficácia contra cólera foi avaliada em três ensaios clínicos controlados por placebo, efetuados com dupla ocultação e aleatorizados, realizados no Bangladesh (região endémica) e no Peru

(região não endêmica). O número de doentes incluídos, regimes posológicos e períodos de acompanhamento constam do próximo quadro.

Local do ensaio	Ano	Regime posológico	Número (Faixas etárias)	Acompanhamento
Cólera				
Bangladesh	1985-88	3 doses a intervalos de 6 semanas	89.152 (2 a 65 anos)	6 meses a 5 anos
Peru, militar	1994	2 doses com 7 a 11 dias de intervalo	1.563 (18 a 65 anos)	5 meses
Peru, Pampas	1993-95	2 doses com 2 semanas de intervalo com uma dose de reforço 1 ano mais tarde	21.924 (2 a 65 anos)	2 anos

No ensaio de campo efetuado no Bangladesh, a eficácia protetora de Dukoral na população global foi de 85% (IC de 95%: 56, 95, análise por protocolo) durante os 6 meses iniciais de acompanhamento. A duração da proteção conferida pela vacina diferiu consoante a idade, sendo de 6 meses na criança e de 2 anos no adulto (consultar o quadro em baixo). Uma análise exploratória sugeriu que, no adulto, 2 doses da vacina são aparentemente tão eficazes como 3 doses.

Quadro: Eficácia protetora contra a cólera no ensaio efetuado no Bangladesh (análise por protocolo)

	Eficácia de proteção, % (IC de 95%)	
	Adultos e crianças > 6 anos de idade	Crianças entre os 2 e os 6 anos de idade
6 meses	76 (30, 92)	100
1º ano	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2º ano	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

No segundo ensaio, efetuado no Peru e incluindo recrutas militares, a eficácia de proteção contra a cólera a curto prazo após 2 doses da vacina foi de 85% (IC de 95%: 36, 97, análise por protocolo). O terceiro ensaio, um ensaio de campo efetuado no Peru, não mostrou qualquer eficácia de proteção contra a cólera durante o primeiro ano. Após uma dose de reforço 10 a 12 meses depois da imunização primária, a eficácia da proteção durante o segundo ano foi de 60,5% (IC de 95%: 28,79).

Eficácia de proteção contra cólera foi avaliada durante duas campanhas de vacinação em massa, realizadas em Moçambique (dezembro de 2003 – janeiro de 2004) e em Zanzibar (fevereiro de 2009 – maio de 2010).

No estudo de controlo do caso, realizado durante a campanha de vacinação em massa em Moçambique, a eficácia de proteção de 2 doses de Dukoral foi 84% (IC a 95%: 43, 95; análise por protocolo; $p = 0,005$) para os 5 meses iniciais do seguimento.

Na análise de corte longitudinal, realizada durante a campanha de vacinação em massa em Zanzibar, a eficácia de proteção após 2 doses de Dukoral foi 79% (IC a 95%: 47, 92) para um período de seguimento de 15 meses. Além da proteção direta, foi demonstrado que Dukoral proporciona uma proteção indireta (de grupo) significativa no cenário estudado.

Não se estudou a eficácia da proteção conferida por Dukoral contra a cólera após vacinação de reforço repetida.

Imunogenicidade

Não foi identificada qualquer correlação imunológica estabelecida da proteção contra a cólera após vacinação por via oral. Existe uma correlação deficiente entre as respostas dos anticorpos séricos, incluindo a resposta dos anticorpos vibriocidas, e a proteção. Os anticorpos IgA secretórios produzidos localmente no intestino medeiam provavelmente a imunidade protetora. A vacina induziu respostas de IgA antitoxina intestinal em 70 a 100% dos indivíduos vacinados. Foram identificados anticorpos vibriocidas séricos contra os componentes bacterianos em 35 a 55% dos indivíduos vacinados e anticorpos antitóxicos em 78 a 87% dos indivíduos vacinados. Uma dose de reforço induziu uma resposta anamnésica indicativa de memória imunitária. A duração da memória imunológica foi calculada como sendo de pelo menos 2 anos no adulto.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram efetuados quaisquer testes de segurança pré-clínica com a vacina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

– Suspensão para suspensão oral:

Fosfato monossódico di-hidratado,
Fosfato de sódio dibásico di-hidratado
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

– Pó para suspensão oral numa saqueta:

Bicarbonato de sódio
Ácido cítrico anidro
Carbonato de sódio, anidro
Sacarina sódica
Citrato de sódio
Aroma de framboesa

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Depois do pó efervescente ser dissolvido em água e adicionada a suspensão da vacina, a mistura deve ser ingerida no prazo de 2 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.

Este medicamento mantém-se estável a temperaturas até 25°C durante um período de 14 dias, se conservado na embalagem exterior, com frasco e saqueta selados. No fim deste período, o medicamento deve ser utilizado ou eliminado.

Para obter informações acerca das condições de conservação após a abertura do medicamento, consulte a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

A suspensão da vacina é enchida num volume de 3 ml em frascos (vidro de tipo I) com uma rolha de borracha (borracha de bromobutilo) e um fecho roscado. O pó efervescente é enchido numa quantidade de 5,6 g em saquetas com uma camada interior de poliéster/LD-poliétileno e uma camada exterior de alumínio/LD-poliétileno.

Cada dose da vacina é fornecida num frasco de suspensão em conjunto com uma saqueta de pó efervescente.

Tamanhos de embalagem: 1x1 dose, 2x1 dose, 20x1 dose.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó efervescente deve ser dissolvido em aproximadamente 150 ml de água fria para se obter a solução tampão. O frasco da vacina deve ser agitado suavemente e a suspensão da vacina deve ser depois adicionada à solução tampão e bem misturada para se obter a suspensão oral incolor e ligeiramente opalescente.

Crianças entre os 2 e os 6 anos de idade: metade da solução tampão deve ser rejeitada, e a parte restante (aproximadamente 75 ml) é misturada com a totalidade do conteúdo do frasco da vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/263/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de abril de 2004

Data da última renovação: 25 de março de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O titular desta autorização de introdução no mercado deve informar a Comissão Europeia sobre os planos de comercialização do medicamento autorizado pela presente decisão.

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos de envio de relatórios periódicos de atualização de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e em quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

DUKORAL – EMBALAGEM DE DOSE ÚNICA, EMBALAGEM DE 2 X 1 DOSE, EMBALAGEM DE 20 X 1 DOSE (EMBALAGEM DE REVESTIMENTO EXTERIOR)

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUKORAL suspensão e pó efervescente para suspensão oral
Vacina contra a cólera (oral, inativada)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Substâncias ativas: 1 dose contém

- 31,25x10⁹ bactérias* de cada uma das seguintes estirpes de *V. cholerae* O1: Biotipo clássico Inaba (inativado pelo calor), biotipo Inaba El Tor (inativado por formalina), biotipo clássico Ogawa (inativado pelo calor), biotipo clássico Ogawa (inativado por formalina).
- Subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) 1 mg.

*conteúdo bacteriano antes da inativação

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 ml de suspensão num frasco e 5,6 g de pó efervescente numa saqueta.

1 dose

2 x 1 dose

20 x 1 dose

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Misturar a suspensão com a solução tampão antes de beber.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. MM/AAAA

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Valneva Sweden AB
105 21 Estocolmo, Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

DUKORAL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

PC:

SN:

NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

DUKORAL – EMBALAGEM DE 20 X 1 DOSE (EMBALAGEM INTERIOR COM 20 FRASCOS DE VACINA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

DUKORAL suspensão
Vacina contra a cólera (oral, inativada)

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Substâncias ativas: 1 dose contém

- 31,25x10⁹ bactérias* de cada uma das seguintes estirpes de *V. cholerae* O1: Biotipo clássico Inaba (inativado pelo calor), biotipo Inaba El Tor (inativado por formalina), biotipo clássico Ogawa (inativado pelo calor), biotipo clássico Ogawa (inativado por formalina).
- Subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) 1 mg.

*conteúdo bacteriano antes da inativação

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 ml de suspensão num frasco.
20 x 1 dose

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Misturar a suspensão com a solução tampão antes de beber.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. MM/AAAA

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Valneva Sweden AB
105 21 Estocolmo, Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/263/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

DUKORAL – embalagem de 20 x 1 dose (embalagem interior com 20 saquetas de bicarbonato de sódio)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bicarbonato de sódio
Pó efervescente

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 x 5,6 g

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

A utilizar com DUKORAL.
Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. MM/AAAA

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE

APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Valneva Sweden AB
105 21 Estocolmo, Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/263/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

DUKORAL, RÓTULO DO FRASCO DE 1 DOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

DUKORAL suspensão
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP MM/AAAA

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (3 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

BICARBONATO DE SÓDIO 5,6 G, SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Bicarbonato de sódio pó efervescente
Via oral.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A utilizar com DUKORAL.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP MM/AAAA

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5,6 g

6. OUTRAS

Valneva Sweden AB, Suécia

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

DUKORAL suspensão e pó efervescente para suspensão oral Vacina contra a cólera (oral, inativada)

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar esta vacina, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Certifique-se de que mistura a vacina com a solução tampão, como descrito neste folheto. Ver secção 3.

O que contém este folheto:

1. O que é Dukoral e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dukoral
3. Como utilizar Dukoral
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Dukoral
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dukoral e para que é utilizado

Dukoral é uma vacina oral contra a cólera que estimula as defesas imunológicas ao nível do intestino. A vacina protege adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade contra a cólera.

Dukoral faz com que o seu corpo produza a sua própria proteção contra a cólera. Depois da vacinação, o seu corpo produzirá substâncias chamadas anticorpos que combaterão a toxina e as bactérias da cólera que causam diarreia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dukoral

Não utilize Dukoral

- se tem alergia a qualquer dos componentes da vacina (indicados na secção 6) ou ao formaldeído.
- se sofre de uma doença aguda do estômago ou infeção acompanhada de febre (a vacinação deve ser adiada).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Dukoral

- se estiver a fazer um tratamento médico que afete o sistema imunitário
- se tiver uma doença do sistema imunitário (incluindo infeção VIH).

A vacina pode assegurar-lhe um nível de proteção mais baixo do que às pessoas com sistemas imunitários saudáveis.

A vacina não confere uma proteção completa, sendo importante cumprir os conselhos dietéticos e de higiene para evitar doenças diarreicas.

Crianças

Não dê esta vacina a crianças com menos de 2 anos de idade, uma vez que a proteção não foi estudada neste grupo.

Outros medicamentos e Dukoral

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome outros medicamentos 1 hora antes e 1 hora depois da vacinação.

Dukoral com alimentos e bebidas

Evite comer e beber 1 hora antes até 1 hora depois da vacinação.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar a vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem razões para suspeitar que Dukoral provoque efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

Dukoral contém sódio

Dukoral contém aproximadamente 1,1 g de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio..

3. Como utilizar Dukoral

Utilize este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade: A vacinação primária inclui 2 doses tomadas oralmente (pela boca), pelo menos com 1 semana (até 6 semanas) de intervalo.

- Tome a 1ª dose o mais tardar 2 semanas antes da viagem.
- Tome a 2ª dose pelo menos 1 semana depois da 1ª dose e 1 semana antes da viagem.

A última dose demora cerca de 1 semana a começar a proporcionar proteção.

Para uma proteção contínua, a revacinação é recomendada num prazo de 2 anos. Se tiver tomado a última dose da vacina há menos de 2 anos, uma dose única renovará a sua proteção. Se tiverem decorrido mais de 2 anos desde que tomou a última dose da vacina, a vacinação primária (2 doses) deve ser repetida.

Crianças entre os 2 e os 6 anos de idade: A vacinação primária inclui 3 doses, tomadas oralmente (pela boca), pelo menos com 1 semana (até 6 semanas) de intervalo. Só metade da solução tampão deve ser misturada com a vacina.

- Dê 1ª dose à criança o mais tardar 3 semanas antes da viagem.
- Dê a 2ª dose à criança pelo menos 1 semana depois da 1ª dose.
- Dê a 3ª dose pelo menos 1 semana depois da 2ª dose e 1 semana antes da viagem

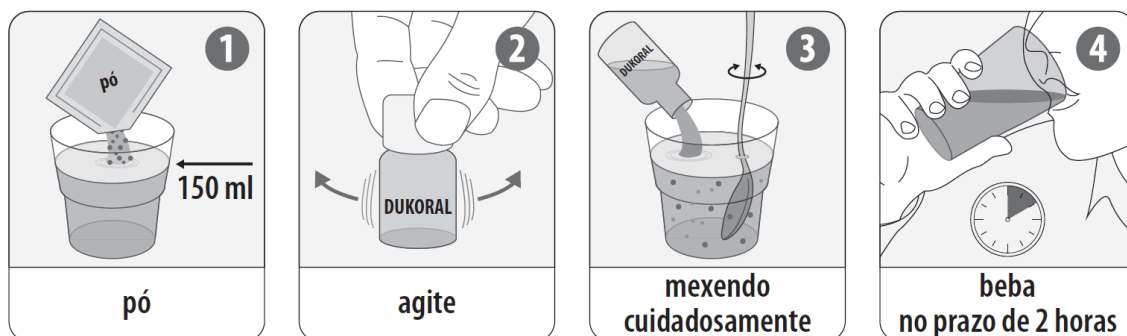
A última dose demora cerca de 1 semana a começar a proporcionar proteção.

Para uma proteção contínua, a revacinação é recomendada no prazo de 6 meses. Se tiverem decorrido menos de 6 meses desde a última vacinação, uma dose única renovará a proteção. Se tiverem decorrido mais de 6 meses desde a última vacinação, a vacinação primária (3 doses) deve ser repetida.

A suspensão fornecida num frasco de vidro de dose única é uma suspensão esbranquiçada. Cada frasco é fornecido com uma saqueta que contém pó efervescente branco de bicarbonato de sódio. O pó efervescente deve ser dissolvido num copo de água fresca, e a solução tampão resultante deve ser misturada com a suspensão. É importante utilizar a solução tampão, uma vez que protege a vacina do ácido gástrico.

Beba a totalidade da mistura no prazo de 2 horas depois da mistura com a solução tampão.

Instruções de utilização:



1. Para preparar a solução tampão, dissolva o pó efervescente num copo de água fresca (aproximadamente 150 ml) mexendo cuidadosamente.
Não use qualquer outro líquido.
Para crianças entre os 2 e os 6 anos de idade: elimine metade da solução tampão.
2. Agite o frasco da suspensão Dukoral® (1 frasco = 1 dose).
3. Verta o conteúdo do frasco da suspensão Dukoral® para o copo da solução tampão (ver 1).
Misture mexendo cuidadosamente .
4. Beba a totalidade da mistura no prazo de 2 horas. Evite ingerir alimentos ou bebidas 1 hora antes até 1 hora depois de beber a mistura.

Se tomar mais Dukoral mais do que deveria

Se tomar as doses com um intervalo inferior a uma semana, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Como cada frasco de Dukoral contém apenas uma dose, a sobredosagem é improvável.

Se tiver tomado mais do que uma dose de uma só vez, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar Dukoral

Pode tomar a 2ª dose de Dukoral até 6 semanas após a 1ª dose (as crianças entre os 2 e os 6 anos de idade têm de tomar 3 doses). Se passaram mais de 6 semanas, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Dukoral pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente um médico, se tiver os seguintes efeitos secundários graves:

- diarreia intensa com perda de líquidos pelo corpo

- reações alérgicas graves que causem o inchaço do rosto ou garganta e falta de ar

Outros efeitos secundários:

Efeitos pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Diarreia, dor de estômago, cólicas, ruídos provenientes do estômago, estômago inchado, gás no estômago e desconforto geral ao nível do estômago
- Dores de cabeça

Efeitos raros (podem afetar até 1 utilizador em cada 1.000 pessoas)

- Febre
- Sensação de mal-estar geral, tonturas
- Náuseas (indisposição), vômitos, perda / diminuição do apetite
- Inchaço e irritação dentro do nariz e tosse

Efeitos muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- Erupção cutânea
- Dores de garganta, redução do paladar
- Fadiga/sensação de cansaço
- Sudação, calafrios
- Dores nas articulações
- Dificuldade em dormir

Outros efeitos secundários (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Sintomas gripais, peito congestionado, arrepios, dor generalizada, fraqueza
- Urticária, comichão
- Inchaço dos gânglios linfáticos
- Dormência ou formigueiro
- Tensão arterial alta

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dukoral

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Dukoral após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês relevante.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Este medicamento mantém-se estável a temperaturas até 25°C durante um período de 14 dias, se conservado na embalagem exterior, com frasco e saqueta selados. No fim deste período, o medicamento deve ser utilizado ou eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dukoral

- As substâncias ativas são:
31,25x10⁹ bactérias* de cada uma das seguintes estirpes de *V. cholerae* O1: Biotipo clássico Inaba (inativado pelo calor), biotipo Inaba El Tor (inativado por formalina), biotipo clássico Ogawa (inativado pelo calor), biotipo clássico Ogawa (inativado por formalina).
Subunidade B da toxina da cólera recombinante (rCTB) 1 mg.
*conteúdo bacteriano antes da inativação
- Os outros componentes na suspensão da vacina são fosfato di-hidrogénio de sódio, fosfato dissódico di-hidratado, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.
- O pó efervescente contém bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, carbonato de sódio, sacarina de sódio, citrato de sódio e aroma de framboesa.

Qual o aspeto de Dukoral e conteúdo da embalagem

Dukoral apresenta-se sob a forma de suspensão e pó efervescente para suspensão oral. A suspensão é uma suspensão esbranquiçada fornecida num frasco. O pó efervescente é branco com aroma de framboesa e é fornecido numa saqueta.

Dukoral está disponível em embalagens de 1, 2 e 20 doses. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Valneva Sweden AB, 105 21 Estocolmo, Suécia.

+46 (0)8 735 1000

infodukoral@valneva.com

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.