

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

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

\* Bakterieantall før inaktivering.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

En dose inneholder omtrent 1,1 g natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Suspensjon og brusepulver til mikstur, suspensjon:

- Suspensjon til mikstur, suspensjon.
- Pulver til mikstur, suspensjon, i en pose.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

### *Primærvaksinasjon*

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

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

### *Boosterdose*

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

### *Barn under 2 år*

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

### *Eldre*

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

### Administrasjonsmåte

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

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

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor formaldehyd.

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

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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

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

For personer infisert med HIV foreligger det begrensede data vedrørende vaksinens immunogenisitet og sikkerhet, og vaksinens beskyttende effekt er ikke studert. Vaksinasjon av personer infisert med

HIV kan føre til en forbigående økning av virusbelastningen. Det er ikke sikkert at Dukoral gir beskyttende antistoffnivåer hos personer med fremskredet HIV-sykdom. En effektivitetsstudie hos en populasjon med høy HIV-forekomst viste imidlertid lignende beskyttelse som i andre populasjoner.

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

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

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

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

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

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

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

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

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

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

|               |                                 |
|---------------|---------------------------------|
| Sjeldne       | Manglende eller dårlig appetitt |
| Svært sjeldne | Dehydrering                     |

#### Nevrologiske sykdommer

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| Mindre vanlige | Hodepine                                              |
| Sjeldne        | Svimmelhet                                            |
| Svært sjeldne  | Utmatthet, søvnløshet, besvimelse, redusert smakssans |

#### Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| Sjeldne | Respiratoriske symptomer (inkludert rhinitt og hoste) |
|---------|-------------------------------------------------------|

#### Gastrointestinale sykdommer

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

#### Hud- og underhudssykdommer

|               |                 |
|---------------|-----------------|
| Svært sjeldne | Svette, utslett |
|---------------|-----------------|

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

|               |             |
|---------------|-------------|
| Svært sjeldne | Leddsmerter |
|---------------|-------------|

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| Sjeldne       | Feber, uvelhet        |
| Svært sjeldne | Tretthet, skjelvinger |

#### *Bivirkninger fra overvåking etter markedsføring*

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Gastroenteritt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Lymfadenitt

Nevrologiske sykdommer: Parestesi

Karsykdommer: Hypertensjon

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

Gastrointestinale sykdommer: Flatulens

Hud- og underhudssykdommer: Urticaria, angioødem, pruritus

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bakterielle vaksiner, ATC-kode: J07AE01

#### Virkningsmekanisme

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

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

#### Effekt mot kolera

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

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

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

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

|           | Beskyttende effekt, % (95 % CI) |                     |
|-----------|---------------------------------|---------------------|
|           | Voksne og barn >6 år            | Barn 2-6 år         |
| 6 måneder | <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 andre forsøket, som ble utført i Peru med deltakere fra militæret, var den kortsiktige beskyttende effekten mot kolera 85 % (95 % CI: 36, 97, analyse per protokoll) etter 2 vaksinedoser. I den tredje studien, en feltstudie utført i Peru, ble det ikke påvist beskyttende effekt mot kolera i løpet av det første året. Etter en boosterdose 10–12 måneder etter primær vaksinasjon var den beskyttende effekten i løpet av det andre året 60,5 % (95 % CI: 28,79).

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

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

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

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

#### Immunogenisitet

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

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke utført preklinisk sikkerhetstesting av vaksinen.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

- suspensjon til mikstur, suspensjon:

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat  
Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

- pulver til mikstur, suspensjon, i en pose:

Natriumhydrogenkarbonat

Sitronsyre  
Natriumkarbonat, vannfritt  
Sakkarinnatrium  
Natriumsitrat  
Bringebærsmaksstoff

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

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

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

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

For oppbevaring etter første gangs åpning av legemidlet, se punkt 6.3

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

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

Hver vaksinedose leveres som en flaske med mikstur, suspensjon, sammen med en dosepose med brusepulver.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Brusepulveret skal oppløses i omtrent 150 ml kaldt vann for å oppnå bufferløsningen. Flasken med vaksinen ristes forsiktig, og vaksinesuspensjonen tilsettes så til bufferløsningen og blandes godt for å oppnå en fargeløs, lett blakket mikstur, suspensjon.

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Valneva Sweden AB  
S-105 21 Stockholm

Sverige  
+46 (0)8 735 1000  
[infodukoral@valneva.com](mailto:infodukoral@valneva.com)

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/263/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2004

Dato for siste fornyelse: 25 mars 2009

**10. OPPDATERINGSDATO**

MM/ÅÅÅÅ

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

## **VEDLEGG II**

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologiske virkestoffer

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

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

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

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

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Virkestoffer: 1 dose inneholder:

- 31,25x10<sup>9</sup> bakterier\* av hver av følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert), Inaba El Tor-biotype (formalininaktivert), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktivert), Ogawa klassisk biotype (formalininaktivert).
- Rekombinant koleratoksin B-subenhet (rCTB) 1 mg.

\*bakterieinnhold før inaktivering

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

1 dose

2x1 dose

20x1 dose

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til oral bruk.

Bland suspensjonen med bufferløsningen før den drikkes.

Les pakningsvedlegget før bruk.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

DUKORAL

**17. UNIK IDENTIFIKATOR**

2D strekkode med den unike identifikatoren som følger med

**18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESBARE DATA**

PC:  
SN:

NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****DUKORAL – 20x1 dosepakning (indre emballasje for 20 flasker med vaksine)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DUKORAL suspensjon  
Vaksine mot kolera (inaktivert, oral).

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Virkestoffer: 1 dose inneholder:

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

\*bakterieinnhold før inaktivering

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 ml suspensjon i en flaske  
20x1 dose

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Bland suspensjonen med bufferløsningen før den drikkes.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

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

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/263/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

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

Fritatt fra krav om blindeskrift

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Natriumhydrogenkarbonat  
Brusepulver

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

Inneholder natrium. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20x5,6 g

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

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

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP MM/ÅÅÅÅ

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|----------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm, Sverige

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/03/263/003

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Fritatt fra krav om blindeskrift

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**DUKORAL**, etikett til flaske med 1 dose

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

DUKORAL suspensjon  
Oral bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (3 ml)

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

Natriumhydrogenkarbonat 5,6 g, dosepose

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Natriumhydrogenkarbonat Brusepulver  
Oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Skal brukes sammen med DUKORAL.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP MM/ÅÅÅÅ

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

5,6 g

**6. ANNET**

Valneva Sweden AB, Sverige

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **DUKORAL suspensjon og brusepulver til mikstur, suspensjon** vaksine mot kolera (inaktivert, oral)

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

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Dukoral er og hva det brukes mot**

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

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

#### **2. Hva du må vite før du bruker Dukoral**

##### **Bruk ikke Dukoral**

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

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Dukoral

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

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

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

##### **Barn**

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

##### **Andre legemidler og Dukoral**

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

**Inntak av Dukoral sammen med mat og drikke**

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

**Graviditet og amming**

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

**Kjøring og bruk av maskiner**

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

**Dukoral inneholder natrium**

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

**3. Hvordan du bruker Dukoral**

Bruk alltid denne medisinen nøyaktig som beskrevet i denne brosjyren eller slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

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

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

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

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

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

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

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

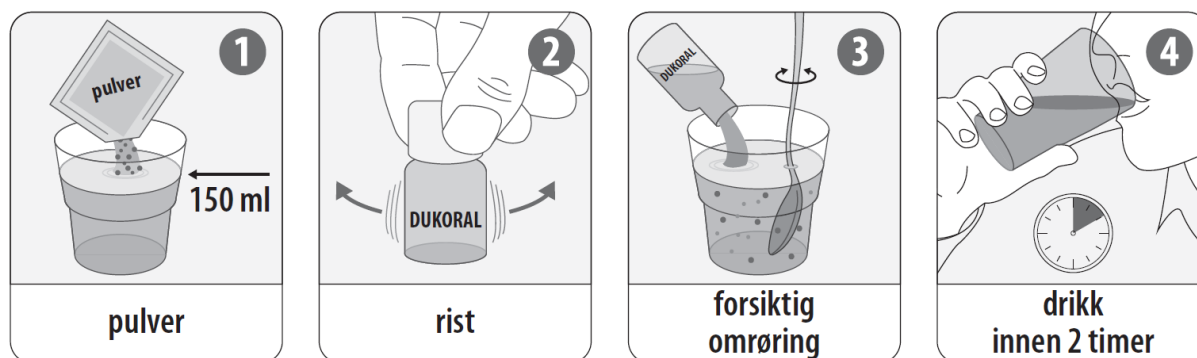
For vedvarende beskyttelse anbefales ny vaksinasjon innen 6 måneder. Hvis det har gått under 6 måneder siden siste vaksinasjon, holder det med en enkeltdose for å fornye beskyttelsen. Hvis det har gått mer enn 6 måneder siden siste vaksinasjon, bør primær vaksinasjon (3 doser) gjentas.

Suspensjonen er en hvitaktig suspensjon som leveres som enkeltdose i en flaske av glass. Hver flaske leveres sammen med en pose med hvitt brusepulver som inneholder natriumhydrogenkarbonat.

Brusepulveret løses opp i et glass kaldt vann og denne bufferløsningen skal så blandes med suspensjonen. Det er viktig å bruke bufferløsningen, da den beskytter vaksinen mot magesyre.

Drikk hele blandingen innen 2 timer etter at den er blandet med bufferløsningen.

## Bruksanvisning:



1. Du lager til bufferløsningen ved å løse opp brusepulveret i et glass kaldt vann (omtrent 150 ml) under forsiktig omrøring.  
Ikke bruk andre væsker.  
*For barn på 2 til under 6 år: tøm ut halvparten av bufferløsningen.*
2. Rist flasken med Dukoral® suspensjon (1 flaske = 1 dose).
3. Tøm innholdet av flasken med Dukoral® suspensjon i glasset med bufferløsningen (se 1).  
Bland under forsiktig omrøring.
4. Drikk hele blandingen innen 2 timer. Unngå mat og drikke fra 1 time før til 1 time etter at blandingen er drukket.

### Dersom du tar for mye av Dukoral

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

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

### Dersom du har glemt å ta Dukoral

Du kan ta andre Dukoraldose opptil 6 uker etter første dose (barn fra 2 til under 6 år må ta 3 doser).

Hvis det har gått mer enn 6 uker, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

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

## 4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Andre bivirkninger:

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

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

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

- feber
- generell uvelhet, svimmelhet

- kvalme, oppkast, manglende/dårlig appetitt
- hovenhet og irritasjon inne i nesen og hoste

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

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

Andre bivirkninger (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

### Melding av bivirkninger

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Dukoral

Oppbevar denne medisinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen refererer til siste dagen i den måneden.

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

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

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Dukoral

- Virkestoffer er:  
31,25x10<sup>9</sup> bakterier\* av hver av følgende *V. cholerae* O1-stammer: Inaba klassisk biotype (varmeinaktivert), Inaba El Tor-biotype (formalinaktivert), Ogawa klassisk biotype (varmeinaktivert), Ogawa klassisk biotype (formalinaktivert).  
Rekombinant koleratoksin B-subenhet (rCTB) 1 mg.  
\*bakterieinnhold før inaktivering
- Andre innholdsstoffer i vaksinesuspensjonen er natriumdihydrogenfosfat, dinatriumhydrogenfosfat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

- Brusepulveret inneholder natriumhydrogenkarbonat, sitronsyre, natriumkarbonat, sakkarinnatrium, natriumsitrat og bringebærsmak.

**Hvordan Dukoral ser ut og innholdet i pakningen**

Dukoral leveres som en suspensjon og brusepulver til mikstur, suspensjon. Suspensjonen er en hvitaktig suspensjon som leveres i en flaske. Brusepulveret er hvitt med bringebærsmak og leveres i en dosepose.

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

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Valneva Sweden AB, 105 21 Stockholm, Sverige.

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

**Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

**Andre informasjonskilder**

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

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