

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dukoral suspensión y polvo efervescente para suspensión oral
Vacuna para el cólera (inactivada, oral)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis de suspensión de vacuna (3 ml) contiene:

- Un total de $1,25 \times 10^{11}$ bacterias de las siguientes cepas:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo clásico (inactivado por calor)	31,25x10 ⁹ bacterias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotipo El Tor (inactivado con formalina)	31,25x10 ⁹ bacterias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado por calor)	31,25x10 ⁹ bacterias*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado con formalina)	31,25x10 ⁹ bacterias*
- Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr) 1 mg
(producida por *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico, cepa 213).

* Recuento bacteriano previo a la inactivación.

Excipientes con efecto conocido:

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 2,0 mg, hidrógeno fosfato disódico dihidrato 9,4 mg, cloruro de sodio 26 mg, bicarbonato de sodio 3.600 mg, carbonato de sodio anhidro 400 mg, sacarina sódica 30 mg y citrato de sodio 6 mg.

Una dosis contiene aproximadamente 1,1 g de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión y polvo efervescente para suspensión oral:

- Suspensión para suspensión oral.
- Polvo para suspensión oral en sobre.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dukoral está indicado para la inmunización activa frente a la enfermedad causada por el *Vibrio cholerae*, serogrupo O1, en adultos y niños a partir de los 2 años de edad que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas.

El uso de Dukoral debe determinarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta la variabilidad de la epidemiología y el riesgo de contraer la enfermedad en las diferentes regiones geográficas y las condiciones en que se realice el viaje.

Dukoral no debe reemplazar a las medidas de protección estándar. En caso de diarrea, es necesario emprender las medidas necesarias para la rehidratación.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Programa de vacunación primaria

El ciclo de vacunación primaria estándar con Dukoral frente al cólera consiste en dos dosis para los adultos y niños a partir de los 6 años de edad. Los niños de 2 a menos de 6 años de edad deben recibir tres dosis. Las dosis se deben administrar separadas por intervalos de al menos una semana. Si han transcurrido más de seis semanas entre dos dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de inmunización.

La inmunización debe haberse realizado por completo al menos una semana antes de la exposición potencial al *V. cholerae* O1.

Dosis de recuerdo

Para conseguir una protección continuada contra el cólera, se recomienda administrar una única dosis de recuerdo dentro de los dos años en el caso de adultos y niños a partir de los 6 años de edad, y dentro de los seis meses en niños de edades comprendidas entre los 2 años y menores de 6 años. No se han generado datos clínicos de eficacia al administrar dosis de recuerdo de forma repetida. No obstante, los datos inmunológicos y sobre la duración de la protección sugieren que, si han transcurrido hasta dos años desde la última vacunación para los adultos y hasta seis meses para los niños entre 2 años y menores de 6 años, se debería administrar una única dosis de recuerdo. En caso de que hayan transcurrido más de dos años desde la última vacunación (más de seis meses para los niños entre 2 años y menores de 6 años), se deberá repetir el ciclo de vacunación primaria.

Niños menores de 2 años

Se ha administrado Dukoral a niños de edades comprendidas entre 1 y 2 años en estudios de evaluación de la seguridad e inmunogenicidad, pero su eficacia protectora no se ha estudiado en este grupo de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dukoral en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles sobre la eficacia protectora de la vacuna en personas mayores de 65 años son muy limitados.

Forma de administración

La vacuna es para uso oral. Antes de la ingestión, deberá mezclarse la suspensión con la solución tamponadora (bicarbonato sódico). El bicarbonato sódico se presenta en forma de polvo efervescente, que debe disolverse en un vaso de agua fría (aprox. 150 ml). Se puede utilizar agua clorada. La suspensión debe mezclarse entonces con la solución tamponadora e ingerirse en un plazo máximo de dos horas. Debe evitarse la ingesta de alimentos y bebidas una hora antes y una hora después de la administración de la vacuna. Debe evitarse la administración oral de otros medicamentos durante un espacio de una hora antes y una hora después de la administración de Dukoral.

Niños de 2 años a menores de 6 años de edad: la mitad de la solución tamponadora se desecha y la parte que queda (aprox. 75 ml) se mezcla con el contenido íntegro del vial.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o al formaldehído.

Se debe posponer la administración de Dukoral en personas con enfermedad gastrointestinal aguda o con enfermedad febril aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia protectora de Dukoral frente al cólera tras la administración de varias dosis de recuerdo.

Dukoral confiere protección específicamente para el *Vibrio cholerae* serogrupo O1. La inmunización no protege frente al *V. cholerae* serogrupo O139 ni otras especies de *Vibrio*.

Se dispone de pocos datos acerca de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en pacientes infectados por el VIH. No se ha estudiado la eficacia protectora de la vacuna. La inmunización en individuos infectados por el VIH podría dar lugar a incrementos transitorios de la carga viral. Es posible que Dukoral no induzca la producción de niveles protectores de anticuerpos en personas con enfermedad por VIH avanzada. No obstante, un estudio de efectividad realizado en una población con una prevalencia elevada de VIH mostró una protección similar a la observada en otras poblaciones.

La formación de anticuerpos en pacientes vacunados que presenten inmunosupresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Durante el proceso de fabricación se emplea formaldehído y es posible que se encuentren trazas del mismo en el producto final. Se debe tener precaución en individuos con hipersensibilidad conocida al formaldehído.

Dukoral contiene aproximadamente 1,1 g de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

La vacuna no confiere protección completa y es importante seguir, además, las medidas estándar para evitar contraer el cólera.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La vacuna es lábil al ácido. Los alimentos y las bebidas aumentarán la producción de ácido en el estómago, lo que puede disminuir el efecto de la vacuna. Por lo tanto, debe evitarse la ingesta de alimentos y bebidas una hora antes y una hora después de la administración de la vacuna.

Debe evitarse la administración oral de otras vacunas y medicamentos durante un espacio de una hora antes y una hora después de la administración de Dukoral.

Los resultados preliminares de un estudio clínico que incluía a un limitado número de voluntarios no mostraron la presencia de interacción alguna con la producción de anticuerpos en respuesta a Dukoral cuando se administraba una vacuna oral de microorganismos vivos (enterocápsulas) frente a la fiebre tifoidea al mismo tiempo que Dukoral. En este estudio no se investigó la respuesta inmune a la vacuna con microorganismos vivos frente a la fiebre tifoidea. De forma parecida, se administró una vacuna frente a la fiebre amarilla de forma concomitante con Dukoral, y no se observó interacción con la respuesta inmune a la vacuna de la fiebre amarilla. No se estudiaron las respuestas inmunes producidas por Dukoral. No se han administrado otras vacunas ni otros medicamentos, incluyendo la vacuna oral de la poliomielitis ni los antimaláricos, de forma simultánea con Dukoral en los estudios clínicos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos de estudios con animales acerca de la toxicidad sobre el proceso reproductivo. Tras una cuidadosa evaluación del riesgo / beneficio, se puede administrar la vacuna durante el

embarazo y a mujeres en periodo de lactancia, aunque no se han realizado estudios clínicos específicos para abordar este tema.

Durante una campaña de vacunación masiva realizada en Zanzíbar, 196 mujeres embarazadas recibieron al menos una dosis de Dukoral. No hubo ningún indicio estadísticamente significativo de un efecto perjudicial de la exposición a Dukoral durante el embarazo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay ninguna evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de Dukoral se evaluó en ensayos clínicos que incluían tanto adultos como niños mayores de 2 años y que se llevaron a cabo en países endémicos y no endémicos para el cólera y el *Escherichia coli* enterotoxigénico (ECET) productor de la enterotoxina lábil al calor (LC). Durante los ensayos clínicos se administraron más de 94.000 dosis de Dukoral. La evaluación de la seguridad varió entre los diferentes ensayos con respecto a la forma de vigilancia, la definición de los síntomas y el tiempo de seguimiento. En la mayoría de los estudios, los acontecimientos adversos se evaluaron mediante vigilancia pasiva. La frecuencia de las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas, como los síntomas gastrointestinales entre los que se encontraban dolor abdominal, diarrea, heces sueltas, náuseas y vómitos, fue similar en el grupo al que se administró la vacuna y en el grupo placebo.

Clasificación según la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras	Pérdida o disminución del apetito
Muy raras	Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes	Cefalea
Raras	Mareo
Muy raras	Somnolencia, insomnio, desmayos, disminución del sentido del gusto

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras	Síntomas respiratorios (incluyendo rinitis y tos)
-------	---

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes	Diarrea, retortijones abdominales, dolor abdominal, borboteo gástrico / abdominal (gas), molestias abdominales
Raras	Vómitos, náuseas
Muy raras	Dolor de garganta, dispepsia,

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras	Sudoración, erupción cutánea
-----------	------------------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras	Dolor articular
-----------	-----------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras	Fiebre, malestar
Muy raras	Fatiga, escalofríos

Reacciones adversas según los datos de vigilancia postcomercialización

Las demás reacciones adversas comunicadas durante la vigilancia postcomercialización se enumeran a continuación.

Infecciones e infestaciones: gastroenteritis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenitis

Trastornos del sistema nervioso: parestesias

Trastornos vasculares: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, aumento del esputo

Trastornos gastrointestinales: flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, angioedema, prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor, síndrome pseudogripal, astenia, escalofríos

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los datos acerca de la sobredosis son limitados. Las reacciones adversas comunicadas concuerdan con las observadas tras la administración de la dosificación recomendada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas bacterianas, código ATC: J07AE01

Mecanismo de acción

La vacuna contiene bacterias enteras muertas *V. cholerae* y la subunidad B no tóxica de la toxina colérica recombinante (TCB). La vacuna incluye cepas bacterianas de los serotipos Inaba y Ogawa y de los biotipos El Tor y clásico. Dukoral se ingiere oralmente con bicarbonato como amortiguador del pH que protege a los antígenos frente al ácido gástrico. La vacuna actúa induciendo la formación de anticuerpos tanto frente a componentes bacterianos como frente a la TCB. Los anticuerpos intestinales frente a las bacterias impiden que las bacterias se fijen a la pared intestinal, con lo que evitan la colonización por *V. cholerae* O1. Los anticuerpos intestinales frente a la toxina impiden que la toxina colérica se una a la superficie mucosa del intestino, con lo que previenen los síntomas de diarrea causados por las toxinas.

La toxina lábil al calor (LC) del *E. coli* enterotoxigénico (ECET) es estructural, funcional e inmunológicamente similar a la TCB. Estas dos toxinas presentan reactividad inmunológica cruzada.

Eficacia frente al cólera

La eficacia frente al cólera se evaluó en tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, realizados en Bangladesh (región endémica) y en Perú (región no endémica). La siguiente tabla muestra el número de pacientes incluidos, los regímenes de dosificación y los periodos de seguimiento.

Lugar de realización	Año	Régimen de dosificación	Número (Grupos de edad)	Seguimiento
Cólera				
Bangladesh	1985-88	3 dosis con intervalos de 6 semanas	89.152 (2-65 años)	6 meses - 5 años
Perú, militares	1994	2 dosis separadas por 7-11 días	1.563 (18-65 años)	5 meses
Perú, Pampas	1993-95	2 dosis separadas por 2 semanas, con una dosis de recuerdo un año más tarde	21.924 (2-65 años)	2 años

En el ensayo de campo de Bangladesh, la eficacia protectora de Dukoral en la población general fue del 85% (IC del 95%: 56, 95, análisis por protocolo) durante los seis meses iniciales de seguimiento. La duración de la protección conferida por la vacuna variaba según la edad, con una duración de seis meses en niños y de dos años en adultos (ver la tabla que figura a continuación). Un análisis exploratorio sugirió que, en los adultos, dos dosis de vacuna parecían tan eficaces como tres dosis.

Tabla: Eficacia protectora frente al cólera en el estudio de Bangladesh (análisis por protocolo)

	Eficacia protectora, % (IC del 95%)	
	Adultos y niños > 6 años	Niños de 2-6 años
6 meses	76 (30, 92)	100
1 ^{er} año	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2 ^o año	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

En el segundo ensayo, realizado en Perú con reclutas del ejército, la eficacia protectora a corto plazo frente al cólera tras dos dosis de vacuna fue del 85% (IC del 95%: 36, 97, análisis según protocolo). El tercer estudio, un ensayo de campo realizado en Perú, no logró mostrar eficacia protectora alguna frente al cólera durante el primer año. Tras una dosis de recuerdo al cabo de 10-12 meses de la inmunización primaria, la eficacia protectora durante el segundo año fue del 60,5% (IC del 95%: 28,79).

La eficacia protectora contra el cólera se evaluó durante dos campañas de vacunación masiva realizadas en Mozambique (diciembre de 2003 – enero de 2004) y en Zanzíbar (febrero de 2009 – mayo de 2010).

En el estudio de casos y controles realizado durante la campaña de vacunación masiva en Mozambique, la eficacia protectora de 2 dosis de Dukoral fue del 84% (IC del 95%: 43, 95, análisis según protocolo; $p=0,005$) durante los cinco meses iniciales de seguimiento.

En el análisis de cohorte longitudinal realizado durante la campaña de vacunación masiva en Zanzíbar, la eficacia protectora después de 2 dosis de Dukoral fue del 79% (IC del 95%, 47, 92) durante un período de seguimiento de 15 meses. Además de la protección directa, se demostró que Dukoral proporciona una protección indirecta (de rebaño) significativa en el marco estudiado.

No se ha estudiado la eficacia protectora de Dukoral frente al cólera tras la administración de dosis de recuerdo repetidas.

Inmunogenicidad

No se han identificado correlaciones inmunológicas de protección frente al cólera tras la vacunación oral. La relación entre la protección y las respuestas de anticuerpos séricos, incluyendo la respuesta de anticuerpos vibriocidas, es escasa. Es probable que los anticuerpos secretorios de tipo IgA producidos localmente en el intestino sean los que medien la inmunidad protectora.

La vacuna indujo respuestas de IgA frente a la toxina a nivel intestinal en el 70-100% de los individuos vacunados. Se observaron anticuerpos séricos vibriocidas frente a los componentes bacterianos en el 35-55% de los sujetos vacunados y anticuerpos frente a la toxina en el 78-87% de dichos individuos. Una dosis de recuerdo provocó una respuesta anamnésica indicativa de la presencia de memoria inmunitaria. La duración de la memoria inmunológica se estimó en al menos dos años en los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado pruebas de seguridad preclínicas con la vacuna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

– suspensión para suspensión oral:

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato

Hidrógeno fosfato disódico dihidrato

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

– polvo para suspensión oral en sobre:

Bicarbonato de sodio

Ácido cítrico

Carbonato de sodio anhidro

Sacarina sódica

Citrato de sodio

Aroma de frambuesa

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez que se ha disuelto el polvo efervescente en agua y se ha añadido la suspensión que contiene la vacuna, la mezcla debe ingerirse en un plazo máximo de dos horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

El producto del vial y del sobre sin abrir, guardado en la caja exterior, se mantiene estable a temperaturas no superiores a 25°C durante un período de 14 días. Al final de este período, el producto se debe utilizar o desechar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La suspensión que contiene la vacuna se presenta en un vial de 3 ml (vidrio de tipo I) con un tapón de goma (goma bromobutílica) y un cierre de rosca.

El polvo efervescente se presenta en sobres de 5,6 g con una capa interna de poliéster / polietileno de baja densidad y una capa externa de aluminio / polietileno de baja densidad.

Cada dosis de vacuna se suministra en un vial de suspensión junto con un sobre de polvo efervescente.

Tamaños de los envases: 1x1 dosis, 2x1 dosis, 20x1 dosis

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo efervescente se debe disolver en aproximadamente 150 ml de agua fría para obtener la solución tamponadora. Debe agitarse suavemente el vial de vacuna, y a continuación añadir la suspensión que contiene la vacuna a la solución tamponadora, con la que deberá mezclarse bien hasta obtener la suspensión oral incolora ligeramente opalescente.

Niños de 2 años a menores de 6 años de edad: la mitad de la solución tamponadora se desecha y la parte que queda (aprox. 75 ml) se mezcla con el contenido íntegro del vial que contiene la vacuna.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valneva Sweden AB

S-105 21 Estocolmo

Suecia

+46 (0)8 735 1000

infodukoral@valneva.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/263/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de abril de 2004

Fecha de la última renovación: 25 de marzo de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes de los principios activos biológicos.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización informará a la Comisión Europea sobre los planes de comercialización para el medicamento autorizado mediante la presente decisión.

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

1. Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

DUKORAL – envase unidosis, envase de 2x1 dosis, envase de 20x1 dosis (caja exterior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUKORAL, suspensión y polvo efervescente para suspensión oral
Vacuna para el cólera (inactivada, oral)

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Principios activos: Una dosis contiene

- 31,25x10⁹ bacterias* de las siguientes cepas de *V. cholerae* O1: biotipo clásico Inaba (inactivado por calor), biotipo El Tor Inaba (inactivado con formalina), biotipo clásico Ogawa (inactivado por calor), biotipo clásico Ogawa (inactivado con formalina).
- Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr), 1 mg.

*contenido bacteriano previo a la inactivación

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 ml de suspensión en un vial y 5,6 g de polvo efervescente en un sobre.

1 dosis

2x1 dosis

20x1 dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía oral.

Mezclar la suspensión con la solución tamponadora antes de beber.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valneva Sweden AB
S-105 21 Estocolmo, Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

DUKORAL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO- CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO -- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

DUKORAL – envase de 20x1 dosis (separador interno para 20 viales de vacuna)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DUKORAL suspensión
Vacuna para el cólera (inactivada, oral)

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Principios activos: Una dosis contiene

- 31,25x10⁹ bacterias* de las siguientes cepas de *V. cholerae* O1: biotipo clásico Inaba (inactivado por calor), biotipo El Tor Inaba (inactivado con formalina), biotipo clásico Ogawa (inactivado por calor), biotipo clásico Ogawa (inactivado con formalina).
- Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr), 1 mg.

*contenido bacteriano previo a la inactivación

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 ml de suspensión en un vial.
20x1 dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía oral.
Mezclar la suspensión con la solución tamponadora antes de beber.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valneva Sweden AB
S-105 21 Estocolmo, Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/263/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

DUKORAL – envase de 20x1 dosis (separador interno para 20 sobres de bicarbonato sódico)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicarbonato sódico
Polvo efervescente

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

20 x 5,6 g

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso con DUKORAL.
Para vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD MM/AAAA

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valneva Sweden AB
S-105 21 Estocolmo, Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/263/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

DUKORAL, etiqueta del vial 1 dosis

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

DUKORAL suspensión
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (3 ml)

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Bicarbonato sódico, sobre con 5,6 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bicarbonato sódico polvo efervescente
Vía oral.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para uso con DUKORAL.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP MM/AAAA

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5,6 g

6. OTROS

Valneva Sweden AB, Suecia

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

DUKORAL suspensión y polvo efervescente para suspensión oral

Vacuna para el cólera (inactivada, oral)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Asegúrese de mezclar la vacuna con la solución tamponadora tal como se describe en este prospecto. Ver sección 3.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dukoral y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dukoral
3. Cómo usar Dukoral
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dukoral
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dukoral y para qué se utiliza

Dukoral es una vacuna oral contra el cólera que estimula las defensas inmunológicas del intestino. La vacuna protege a los adultos y a los niños a partir de los 2 años de edad frente al cólera.

Dukoral hace que el organismo produzca su propia protección contra el cólera. Después de recibir la vacuna, su organismo creará unas sustancias llamadas anticuerpos, que combaten la toxina y las bacterias del cólera que causan diarrea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dukoral

No use Dukoral

- si es alérgico a cualquiera de los componentes de la vacuna (incluidos en la sección 6) o al formaldehído.
- si padece un trastorno gástrico agudo o una infección acompañada de fiebre (la vacunación debe posponerse).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dukoral

- si está recibiendo un tratamiento que afecte a su sistema inmunológico
- si tiene alguna enfermedad del sistema inmunológico (incluida la infección por VIH).

La vacuna puede proporcionarle un nivel de protección inferior al que tiene lugar en personas sin alteración de su sistema inmunológico.

La vacuna no confiere protección completa y es importante seguir las recomendaciones dietéticas e higiénicas para evitar contraer enfermedades que producen diarrea.

Niños

No administre esta vacuna a niños menores de 2 años de edad ya que la protección no se ha estudiado en este grupo.

Uso de Dukoral con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome ningún otro medicamento desde una hora antes hasta una hora después de la administración de la vacuna.

Uso de Dukoral con alimentos y bebidas

Evite la ingesta de alimentos y bebidas desde una hora antes hasta una hora después de la administración de la vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar la vacuna.

Conducción y uso de máquinas

No hay motivos para sospechar que Dukoral produzca efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dukoral contiene sodio

Dukoral contiene aproximadamente 1,1 g de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar Dukoral

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Adultos y niños a partir de los 6 años de edad: La vacunación primaria consta de dos dosis por vía oral (por la boca) separadas por un intervalo mínimo de una semana (hasta seis semanas).

- Tome la primera dosis a más tardar dos semanas antes de iniciar el viaje.
- Tome la segunda dosis al menos una semana después de la primera dosis y al menos una semana antes de su viaje.

Cuesta aproximadamente una semana que la protección comience después de la última dosis.

Para lograr una protección continuada, se recomienda la revacunación en un plazo de dos años. Si han transcurrido menos de dos años desde su última dosis de la vacuna, una única dosis renovará su protección. Si han transcurrido más de dos años desde su última dosis de la vacuna, se debería repetir la vacunación primaria (2 dosis).

Niños de 2 a menores de 6 años de edad: La vacunación primaria consta de tres dosis tomadas por vía oral (por la boca) separadas por un intervalo mínimo de una semana (hasta seis semanas). Deberá mezclarse con la vacuna únicamente la mitad de la solución tamponadora.

- Administre la primera dosis al niño a más tardar tres semanas antes de iniciar el viaje.
- Administre la segunda dosis al niño al menos una semana después de la primera dosis.
- Administre la tercera dosis al niño al menos una semana después de la segunda dosis y al menos una semana antes de su viaje.

Cuesta aproximadamente una semana que la protección comience después de la última dosis. Para lograr una protección continuada, se recomienda la revacunación en un plazo de seis meses. Si han transcurrido menos de seis meses desde la última dosis de la vacuna, una única dosis renovará la protección. Si han transcurrido más de seis meses desde la última vacunación, se debería repetir la vacunación primaria (3 dosis).

La suspensión es una suspensión blanquecina que se suministra en un vial de cristal para una sola dosis. Cada vial viene con un sobre que contiene un polvo efervescente, de color blanco, de bicarbonato sódico. El polvo efervescente se debe disolver en un vaso de agua fría, y la solución tamponadora resultante se debe mezclar con la suspensión. Es importante usar la solución tamponadora, ya que protege a la vacuna contra el ácido gástrico.

Beber toda la mezcla dentro de las 2 horas posteriores a haberla mezclado con la solución tamponadora.

Instrucciones de uso:



1. Para preparar la solución tamponadora, disolver el polvo efervescente en un vaso de agua fría (aprox. 150 ml) removiendo suavemente.
No utilizar ningún otro líquido.
Para niños de 2 a menores de 6 años: desechar la mitad de la solución tamponadora.
2. Agitar el vial de suspensión Dukoral®(1 vial = 1 dosis).
3. Verter el contenido del vial de suspensión Dukoral® en el vaso de solución tamponadora (ver 1). Mezclar removiendo suavemente.
4. Beber toda la mezcla dentro de las 2 horas posteriores. Evite la ingesta de alimentos y bebidas desde una hora antes hasta una hora después de beber la mezcla.

Si toma más Dukoral del que debe

Si toma las dosis con un intervalo de tiempo inferior a una semana, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Como cada vial de Dukoral contiene solamente una dosis, es poco probable que se produzca una sobredosis.

Si ha tomado más de una dosis de una sola vez, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó tomar Dukoral.

Puede tomar la segunda dosis de Dukoral hasta 6 semanas después de la primera dosis (los niños de 2 a menores de 6 años de edad tienen que tomar 3 dosis). Si han transcurrido más de 6 semanas, póngase en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de esta vacuna, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Dukoral puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con un médico inmediatamente si sufre los siguientes efectos adversos graves:

- Diarrea intensa con pérdida de agua del organismo
- Reacciones alérgicas graves que causan hinchazón de la cara o garganta y dificultad para respirar

Otros efectos adversos:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Diarrea, dolor de estómago, retortijones gástricos, borboteo gástrico, hinchazón gástrica, gas en el estómago y malestar gástrico general
- Cefalea

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Fiebre
- Malestar general, sensación de mareo
- Náuseas, vómitos, pérdida o disminución del apetito
- Hinchazón, inflamación dentro de la nariz y tos

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Erupción
- Dolor de garganta, disminución del sentido del gusto
- Fatiga/sensación de cansancio
- Sudoración, tiritona
- Dolor articular
- Incapacidad para conciliar el sueño

Otros efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Síntomas seudogripales, síntomas respiratorios, escalofríos, dolor generalizado, debilidad
- Urticaria, picor
- Hinchazón de los ganglios linfáticos
- Entumecimiento u hormigueo
- Hipertensión arterial

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dukoral

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Dukoral después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

El producto del vial y del sobre sin abrir, guardado en la caja exterior, se mantiene estable a temperaturas no superiores a 25°C durante un período de 14 días. Al final de este período, el producto se debe utilizar o desechar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dukoral

- Los principios activos son:
31,25x10⁹ bacterias* de las siguientes cepas de *V. cholerae* O1: biotipo clásico Inaba (inactivado por calor), biotipo El Tor Inaba (inactivado con formalina), biotipo clásico Ogawa (inactivado por calor), biotipo clásico Ogawa (inactivado con formalina).
Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr), 1 mg.
*contenido bacteriano previo a la inactivación
- Los demás componentes de la suspensión que contiene la vacuna son dihidrógeno fosfato sódico, hidrógeno fosfato disódico, cloruro sódico y agua para inyecciones.
- El polvo efervescente contiene bicarbonato sódico, ácido cítrico, carbonato de sodio, sacarina sódica, citrato sódico y aroma de frambuesa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dukoral se presenta en forma de suspensión y polvo efervescente para suspensión oral. La suspensión es una suspensión blanquecina que se presenta en un vial. El polvo efervescente es blanco con sabor a frambuesa y se suministra en un sobre.

Dukoral se presenta en envases de 1, 2 y 20 dosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Valneva Sweden AB, 105 21 Estocolmo, Suecia.

infodukoral@valneva.com

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.