

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dukoral suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik
Choleravaccin (geïnactiveerd, oraal)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dosis van de vaccinsuspensie (3 ml) bevat:

- in totaal $1,25 \times 10^{11}$ bacteriën van de volgende stammen:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotype El Tor (geïnactiveerd met formaline)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassiek biotype (geïnactiveerd met warmte)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassiek biotype (geïnactiveerd met formaline)	31,25 x 10 ⁹ bacteriën*
- recombinant cholera toxine subunit B (rCTB) 1 mg
(geproduceerd in *V. cholerae* O1 Inaba, klassiek biotype stam 213.)

* Bacterietelling vóór inactivatie.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat 2,0 mg, dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat 9,4 mg, natriumchloride 26 mg, natriumwaterstofcarbonaat 3600 mg, natriumcarbonaat watervrij 400 mg, sacharinenatrium 30 mg, natriumcitraat 6 mg.

Eén dosis bevat ongeveer 1,1 g natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie en bruisgranulaat voor suspensie voor oraal gebruik.

De in een fles geleverde suspensie heeft een witachtige kleur. Het in een sachet geleverde bruisgranulaat is wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dukoral is geïndiceerd voor actieve immunisatie van volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar tegen de door *Vibrio cholerae* serogroep O1 veroorzaakte ziekte wanneer zij gebieden gaan bezoeken waar deze ziekte endemisch/epidemisch heerst.

Het gebruik van Dukoral moet gebaseerd zijn op officiële aanbevelingen waarbij de variabiliteit van de epidemiologie en het risico dat men in verschillende geografische gebieden en onder verschillende reisomstandigheden met de ziekte kan worden besmet mee in overweging zijn genomen.

Dukoral is geen vervanging van standaard beschermingsmaatregelen. Bij diarree moet een rehydratiebehandeling worden ingesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Schema voor primaire vaccinatie

De standaard primaire vaccinatie met Dukoral tegen cholera bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar bestaat uit 2 doses. Kinderen van 2 tot jonger dan 6 jaar moeten 3 doses krijgen toegediend. De doses moeten met een tussenpoos van ten minste één week worden toegediend. Als er tussen het toedienen van twee doses meer dan 6 weken zijn verstreken, moet de primaire immunisatie opnieuw worden opgestart.

De immunisatie moet ten minste 1 week vóór eventuele blootstelling aan *V. cholerae* O1 voltooid zijn.

Boosterdosis

Voor continue bescherming tegen cholera wordt een enkelvoudige booster dosis binnen de 2 jaar voor volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar en binnen de 6 maanden voor kinderen van 2 tot 6 jaar aanbevolen. Er zijn geen gegevens over klinische werkzaamheid bij herhaalde booster doses gegenereerd. De immunologische gegevens en de gegevens over de duur van de bescherming duiden er echter op dat als sinds de laatste vaccinatie ten hoogste 2 jaar verstreken zijn voor volwassenen en ten hoogste 6 maanden voor kinderen in de leeftijd van 2-6 jaar, een enkelvoudige booster dosis gegeven moet worden. Als sinds de laatste vaccinatie meer dan 2 jaar verstreken zijn (meer dan 6 maanden voor kinderen in de leeftijd van 2-6 jaar), moet de primaire vaccinatie worden herhaald.

Kinderen jonger dan 2 jaar

In veiligheids- en immunogeniciteitsstudies is Dukoral aan kinderen tussen 1 en 2 jaar oud gegeven, maar de beschermende werkzaamheid is in deze leeftijdscategorie niet onderzocht. Dukoral wordt derhalve niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen

Er zijn slechts zeer weinig gegevens over de beschermende werkzaamheid van het vaccin bij mensen van 65 jaar en ouder.

Wijze van toediening

Het vaccin is bestemd voor oraal gebruik. Voorafgaand aan inname moet de vaccinsuspensie gemengd worden met een bufferoplossing (natriumwaterstofcarbonaat).

Het natriumwaterstofcarbonaat wordt geleverd als bruisgranulaat, dat in een glas koud water (ongeveer 150 ml) moet worden opgelost. Men kan hiervoor gechloreerd water gebruiken. De vaccinsuspensie moet vervolgens worden vermengd met de bufferoplossing en binnen 2 uur worden opgedronken. Van één uur voor tot één uur na de vaccinatie moeten voedsel en dranken worden vermeden. Van één uur voor tot één uur na toediening van Dukoral moet orale toediening van andere geneesmiddelen worden vermeden.

Kinderen van 2 tot 6 jaar: de helft van de bufferoplossing wordt weggedaan en het restant (ongeveer 75 ml) wordt vermengd met de gehele inhoud van de fles met vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor formaldehyde.

De toediening van Dukoral moet worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute gastro-intestinale aandoening of een acute aandoening met koorts lijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de beschermende werkzaamheid van Dukoral tegen cholera na toediening van booster doses.

Dukoral biedt specifiek bescherming tegen *Vibrio cholerae* serogroep O1. Immunisatie beschermt niet tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species.

Er zijn m.b.t. met HIV geïnfecteerden beperkte gegevens beschikbaar over de immunogeniciteit en de veiligheid van het vaccin. De beschermende werkzaamheid van het vaccin is niet onderzocht. Immunisatie van met HIV geïnfecteerden kan resulteren in een voorbijgaande verhoging van de virusbelasting. De kans bestaat dat Dukoral bij patiënten met Aids in een vergevorderd stadium niet in staat is het afweersysteem aan te zetten tot de aanmaak van een beschermende hoeveelheid antistoffen. Een werkzaamheidsstudie bij een populatie met een hoge HIV-prevalentie toonde echter dezelfde bescherming als bij andere populaties.

De antistofrespons bij vaccins met endogene of iatrogene immunosuppressie kan onvoldoende zijn.

Tijdens het productieproces wordt formaldehyde gebruikt, waarvan spoortjes in het eindproduct kunnen worden aangetroffen. Bij mensen met een formaldehydeovergevoeligheid moet het vaccin voorzichtig worden toegepast.

Dukoral bevat ongeveer 1,1 g natrium per dosis. Patiënten die een gecontroleerd natriumdieet volgen dienen hiermee rekening te houden.

Het vaccin biedt geen volledige bescherming, het is dan ook belangrijk om daarnaast ook de standaard beschermende maatregelen ter preventie van cholera in acht te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het vaccin is zuurlabiel. Door het gebruik van voedsel en/of dranken neemt de zuurproductie in de maag toe, waardoor het effect van het vaccin kan worden verstoord. Daarom moeten voedsel en dranken van één uur voor tot één uur na de vaccinatie worden vermeden.

Orale toediening van andere vaccins en geneesmiddelen moet worden vermeden van één uur voor tot één uur na toediening van Dukoral.

Uit de voorlopige resultaten van een klinisch onderzoek met een beperkt aantal vrijwilligers bleek geen interactie met de antistofrespons op Dukoral wanneer tegelijk met Dukoral een levend oraal buiktyfusvaccin (enterocapsule) werd toegediend. De immuunrespons op levend buiktyfusvaccin werd niet in dit onderzoek onderzocht. Evenzo werd een gelekoortsvaccin gelijktijdig met Dukoral toegediend, waarbij geen interactie werd waargenomen met de immuunrespons op het gelekoortsvaccin. De immuunresponsen op Dukoral werden niet onderzocht. Er zijn in klinische studies geen andere vaccins/geneesmiddelen, met inbegrip van oraal poliovaccin en malariamiddelen, gelijktijdig met Dukoral toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar over reproductietoxiciteit. Na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's mag het vaccin worden toegediend aan zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, hoewel aan dit onderwerp geen specifieke klinische onderzoeken zijn gewijd.

Tijdens een grootschalige vaccinatiecampaigned in Zanzibar kregen 196 zwangere vrouwen minstens één dosis Dukoral toegediend. Er was geen statistisch significant bewijs van een schadelijk effect van blootstelling aan Dukoral tijdens de zwangerschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen bewijs van effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Dukoral is beoordeeld in klinische trials, waaraan door zowel volwassenen als kinderen vanaf 2 jaar werd deelgenomen, uitgevoerd in endemische en niet-endemische landen voor cholera en enterotoxigene *Escherichia coli* (ETEC) die warmtelabel enterotoxine (LT) produceert. Tijdens de klinische trials werden meer dan 94.000 doses Dukoral toegediend. De evaluatie van de veiligheid verschilde tussen de trials onderling met betrekking tot de surveillancemethode, de definitie van symptomen en de duur van de follow-up. In de meerderheid van de onderzoeken werden de bijwerkingen middels passieve surveillance beoordeeld. De bijwerkingen die het vaakst werden gerapporteerd, zoals gastro-intestinale symptomen als buikpijn, diarree, dunne ontlasting, misselijkheid en braken, kwamen in de vaccin- en de placebogroepen met een vergelijkbare frequentie voor.

Frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden Weinig of geen eetlust

Zeer zelden Dehydratatie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms Hoofdpijn

Zelden Duizeligheid

Zeer zelden Sufheid, slapeloosheid, flauwvallen, verminderde smaakzin

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden Luchtwegklachten (waaronder rhinitis en hoesten)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms Diarree, buikkamp, buikpijn, geborrel in de maag/buik (gas), ongemakkelijk gevoel in de buik

Zelden Braken, misselijkheid

Zeer zelden Keelpijn, dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden Zweten, vluchtig exantheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer zelden Gewrichtspijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden Koorts, malaise

Zeer zelden Vermoeidheid, rillingen

Bijwerkingen, gemeld in het postautorisatieveiligheidsonderzoek

De bijkomende bijwerkingen, gemeld in het postautorisatieveiligheidsonderzoek, zijn:

Infecties en parasitaire aandoeningen: Gastro-enteritis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Lymfadenitis

Zenuwstelselaandoeningen: Paresthesie

Bloedvataandoeningen: Hypertensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Dyspneu, verhoogde sputumproductie

Maagdarmstelselaandoeningen: Flatulentie

Huid- en onderhuidaandoeningen: Urticaria, angio-oedeem, pruritus

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Pijn, griepachtige verschijnselen, asthenie, koude rillingen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn weinig gegevens over overdosering. De gerapporteerde bijwerkingen komen overeen met de bijwerkingen na toediening van de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bacteriële vaccins, ATC-code: J07AE01

Werkingsmechanisme

Het vaccin bevat gedode gehele *V. cholerae* O1-bacteriën en het recombinante niet-toxische choleratoxine subunit B (CTB). Bacteriestammen van zowel het Inaba- als het Ogawa-serotype en van zowel het biotype El Tor als het klassieke biotype zijn in het vaccin opgenomen. Dukoral wordt oraal ingenomen met bicarbonaatbuffer, die de antigenen tegen maagzuur beschermt. Het vaccin is werkzaam doordat het aanzet tot de vorming van antistoffen tegen zowel de bacteriële bestanddelen als het CTB. De antibacteriële intestinale antistoffen voorkomen dat de bacterie de darmwand aanvalt en verhinderen daardoor kolonisatie van *V. cholerae* O1. De antitoxine intestinale antistoffen voorkomen dat het choleratoxine zich aan het oppervlak van de darmmucosa hecht en voorkomen zodoende de symptomen van toxinegedieerde diarree.

Het warmtelabiele toxine (LT) van enterotoxigene *E. coli* (ETEC) is structureel, functioneel en immunologisch vergelijkbaar met CTB. De twee toxinen zijn immunologisch kruisreactief.

Werkzaamheid tegen cholera

De werkzaamheid tegen cholera is beoordeeld in drie gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde klinische trials, uitgevoerd in Bangladesh (endemisch gebied) en Peru (niet-endemisch gebied). In onderstaande tabel staan de aantallen geworven patiënten, de toedieningsregimes en de follow-up-periodes weergegeven.

Onderzoekslocatie	Jaar	Toedieningsregime	Aantal (leeftijdscategorieën)	Follow-up
Cholera				
Bangladesh	1985-88	3 doses met tussenpozen van 6 weken	89.152 (2-65 jaar)	6 maanden-5 jaar
Peru, militairen	1994	2 doses 7-11 dagen na elkaar	1.563 (18-65 jaar)	5 maanden
Peru, Pampas	1993-95	2 doses met een interval van 2 weken en een booster dosis 1 jaar later	21.924 (2-65 jaar)	2 jaar

In het veldonderzoek in Bangladesh was de beschermende werkzaamheid van Dukoral in de gehele populatie 85% (95% BI: 56, 95, protocollaire analyse) gedurende de eerst 6 maanden follow-up. De duur van de bescherming door het vaccin verschilde per leeftijdscategorie, van 6 maanden bij kinderen tot 2 jaar bij volwassenen (zie onderstaande tabel). Een verkennende analyse duidde erop dat bij volwassenen 2 doses vaccin even effectief lijken als 3 doses.

Tabel: Beschermende werkzaamheid tegen cholera in het Bangladesh-onderzoek (protocollaire analyse)

	Beschermende werkzaamheid, % (95% BI)	
	Volwassenen en kinderen > 6 jaar	Kinderen 2-6 jaar
6 maanden	76 (30, 92)	100
1 ^e jaar	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2 ^e jaar	60 (36, 76)	33 (-23, 64)

In de tweede trial, uitgevoerd in Peru, waarvoor militaire rekruten waren geworven, was de beschermende werkzaamheid op korte termijn tegen cholera na 2 doses vaccin 85% (95% BI: 36, 97, protocollaire analyse). In het derde onderzoek, een in Peru uitgevoerd veldonderzoek, werd gedurende de eerste vijf jaar geen enkele beschermende werkzaamheid tegen cholera aangetoond. Na een booster dosis 10-12 maanden na de primaire immunisatie was de beschermende werkzaamheid in het tweede jaar 60,5% (95% BI: 28,79).

De beschermende werkzaamheid tegen cholera werd onderzocht tijdens twee grootschalige vaccinatiecampagnes in Mozambique (december 2003 – januari 2004) en Zanzibar (februari 2009 – mei 2010).

In het casuscontroleonderzoek dat tijdens de grootschalige vaccinatiecampagne in Mozambique werd verricht, bedroeg de beschermende werkzaamheid van 2 doses Dukoral 84% (95% BI: 43, 95; per-protocolanalyse; p=0,005) gedurende de eerste 5 maanden van de follow-up.

In de longitudinale cohortanalyse die tijdens de grootschalige vaccinatiecampagne in Zanzibar werd verricht, bedroeg de beschermende werkzaamheid na 2 doses Dukoral 79% (95% BI: 47, 92) gedurende een follow-upperiode van 15 maanden. Naast de directe bescherming werd aangetoond dat Dukoral significante indirecte (groeps-)bescherming biedt in de onderzochte setting.

Naar de beschermende werkzaamheid van Dukoral na herhaalde boostervaccinaties is geen onderzoek gedaan.

Immunogeniciteit

Er zijn na orale vaccinatie geen bewezen immunologische correlaten van bescherming tegen cholera vastgesteld. Er is weinig correlatie tussen serumantistofresponsen, met inbegrip van vibriocidale antistofrespons, en bescherming. Lokaal geproduceerde secretore IgA-antistoffen in de darmen mediëren waarschijnlijk de beschermende immuniteit.

Het vaccin induceerde bij 70-100% van de gevaccineerde proefpersonen een intestinale antitoxine IgA-respons. Vibriocidale antistoffen in serum tegen de bacteriële bestanddelen werden bij 35-55% van de gevaccineerde proefpersonen en antitoxische antistoffen werden bij 78-87% van de gevaccineerde proefpersonen gezien. Een boosterdosering riep een anamnestic respons op, hetgeen op een immuungeheugen duidt. Het immuungeheugen bleef bij volwassenen naar schatting 2 jaar in stand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen preklinisch veiligheidsonderzoek met het vaccin uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suspensie:

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat

Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat

Natriumchloride

Water voor injectie

Bruisgranulaat:

Natriumwaterstofcarbonaat

Citroenzuur

Natriumcarbonaat, watervrij

Sacharinenatrium

Natriumcitraat

Frambozensmaakstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dukoral mag uitsluitend worden gemengd met het meegeleverde bruisgranulaat opgelost in water. Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Nadat het bruisgranulaat in water is opgelost en de vaccinsuspensie eraan toegevoegd is, moet het mengsel binnen 2 uur worden opgedronken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Het product in de ongeopende fles en het ongeopend sachet, indien bewaard in de buitenverpakking, is bij een temperatuur tot 25°C stabiel gedurende een periode van 14 dagen. Na deze periode moet het product gebruikt of afgevoerd worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De vaccinsuspensie wordt in een hoeveelheid van 3 ml in flesjes (glas type I) met een rubber stop (broombutylrubber) en een schroefdop afgeleverd.

Het bruisgranulaat wordt in een hoeveelheid van 5,6 g in een sachet met een binnenlaag van polyester/LD-polyethyleen en een buitenlaag van aluminium/LD-polyethyleen afgeleverd.

Elke dosis vaccin wordt geleverd met één sachet met bruisgranulaat.

Verpakkingsgrootte: 1 x 1 dosis, 2 x 1 dosis, 20 x 1 dosis

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het bruisgranulaat moet in ongeveer 150 ml koud water worden opgelost. De fles met het vaccin moet voorzichtig geschud worden en de vaccinsuspensie moet vervolgens aan de bufferoplossing worden toegevoegd en goed worden gemengd zodat een kleurloze iets opalescent oplossing ontstaat.

Kindereen van 2 tot 6 jaar: de helft van de bufferoplossing wordt weggedaan en het restant (ongeveer 75 ml) wordt vermengd met de gehele inhoud van de fles met vaccin.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Valneva Sweden AB

S-105 21 Stockholm

Zweden

+46 (0)8 735 1000

infodukoral@valneva.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/263/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2004

Datum van laatste verlenging: 25 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).