

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dukoral, suspension et poudre effervescente pour suspension buvable.  
Vaccin du choléra (inactivé, buvable).

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de suspension vaccinale (3 ml) contient :

- Au total,  $1,25 \times 10^{11}$  bactéries des souches suivantes :

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotype classique (inactivé par la chaleur)	31,25x10 <sup>9</sup> bactéries*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, biotype El Tor (inactivé par le formaldéhyde)	31,25x10 <sup>9</sup> bactéries *
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotype classique (inactivé par la chaleur)	31,25x10 <sup>9</sup> bactéries *
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, biotype classique (inactivé par le formaldéhyde)	31,25x10 <sup>9</sup> bactéries *
- Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) 1 mg  
(produit dans *V. cholerae* O1 Inaba, souche de biotype classique 213.)

\* Nombre de bactéries avant l'inactivation.

### Excipients à effet notoire :

Phosphate monosodique dihydraté 2,0 mg, phosphate disodique dihydraté 9,4 mg, chlorure de sodium 26 mg, bicarbonate de sodium 3600 mg, carbonate de sodium anhydre 400 mg, saccharine sodique 30 mg, citrate de sodium 6 mg.

Une dose contient approximativement 1,1 g de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et poudre effervescente pour suspension buvable :

- Suspension pour suspension buvable
- Poudre pour suspension buvable contenus dans un sachet.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Dukoral est indiqué dans l'immunisation active contre la maladie causée par *Vibrio cholerae* (vibron cholérique) séro groupe O1 chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus se rendant dans des régions où la maladie est endémique/épidémique.

Dukoral doit être utilisé selon les recommandations officielles, qui tiennent compte de la variabilité épidémiologiques et du risque de contracter une maladie dans différentes régions géographiques et conditions de voyage.

Dukoral ne doit pas remplacer les mesures de protection habituelles. En cas de diarrhée, des mesures de réhydratation doivent être instaurées.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Calendrier de la primovaccination*

Habituellement, la primo-vaccination avec Dukoral comprend 2 doses pour les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. Les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans doivent recevoir 3 doses. Les doses doivent être administrées à intervalles d'au moins une semaine. Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre les doses, la primovaccination doit être recommencée.

L'immunisation doit être terminée au moins 1 semaine avant l'exposition éventuelle au *V. cholerae* O1.

#### *Dose de rappel*

Pour assurer une protection continue contre le choléra, une seule dose de rappel est recommandée dans les 2 ans pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus, et dans les 6 mois pour les enfants âgés entre 2 et moins de 6 ans. Aucune donnée d'efficacité clinique n'a évalué l'administration de doses de rappel. Toutefois, des données immunologiques et de durée de protection du vaccin semblent indiquer que si moins de 2 années se sont écoulées depuis la dernière vaccination chez l'adulte et moins de 6 mois chez l'enfant de 2 à moins de 6 ans, une seule dose de rappel doit être administrée. Si plus de deux années se sont écoulées depuis la dernière vaccination (plus de 6 mois chez l'enfant âgé de 2 à moins de 6 ans), la primo-vaccination doit être renouvelée.

#### *Enfants âgés de moins de 2 ans*

Dukoral a été administré à des enfants âgés entre 1 et 2 ans dans le cadre d'études portant sur la tolérance et l'immunogénicité, mais l'efficacité protectrice n'a pas été étudiée dans ce groupe d'âge. Il n'est donc pas conseillé d'administrer Dukoral chez les enfants de moins de 2 ans.

### Sujet âgé

Les données portant sur l'efficacité protectrice du vaccin chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont limitées.

### Mode d'administration

Ce vaccin est à administrer par voie orale. Il se présente sous la forme d'une suspension à mélanger à la solution tampon (bicarbonate de sodium) avant ingestion. Le bicarbonate de sodium est présenté sous forme de poudre effervescente qui doit être dissoute dans un verre d'eau fraîche (environ 150 ml). L'utilisation d'eau chlorée est possible. La suspension doit alors être mélangée avec la solution tampon et bue dans les 2 heures qui suivent. Il faut éviter de boire et de manger 1 heure avant et 1 heure après la vaccination. L'administration orale d'autres médicaments doit être évitée 1 heure avant et 1 heure après l'administration de Dukoral.

*Enfants âgés de 2 à moins de 6 ans* : la moitié de la solution tampon doit être éliminée et la partie restante (environ 75 ml) est mélangée au contenu intégral du flacon.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou au formaldéhyde.

L'administration de Dukoral doit être différée chez les sujets présentant un trouble gastro-intestinal aigu ou une maladie fébrile aiguë.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité protectrice de Dukoral contre le choléra après l'administration de doses de rappel.

Dukoral confère une protection spécifique contre le *Vibrio cholerae* sérotype O1. L'immunisation ne protège pas contre le *V. cholerae* sérotype O139 ou les autres espèces de vibrions.

Chez les sujets infectés par le VIH, les données sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin sont limitées. L'efficacité protectrice du vaccin n'a pas été étudiée. L'immunisation des sujets infectés par le VIH pourrait entraîner des augmentations transitoires de la charge virale. Dukoral pourrait ne pas induire de titres protecteurs en anticorps chez les patients à un stade avancé de la maladie. Toutefois, une étude d'efficacité portant sur une population à forte prévalence de l'infection par le VIH a montré une protection similaire à celle obtenue dans d'autres populations.

Il est possible que la production en anticorps des personnes vaccinées présentant une immunodépression spontanée ou iatrogène soit insuffisante.

Le formaldéhyde est utilisé au cours du processus de fabrication et des quantités infimes sont susceptibles d'être présentes dans le produit final. La prudence s'impose chez les sujets qui présentent une hypersensibilité au formaldéhyde.

Dukoral contient environ 1,1 g de sodium par dose, ce qui doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Le vaccin n'assure pas une protection complète et il est important d'appliquer en outre les mesures de protection habituelles pour éviter de contracter le choléra.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le vaccin est labile en milieu acide. Les aliments ou les boissons augmentent la production d'acide dans l'estomac pouvant ainsi diminuer l'effet du vaccin. Il faut donc éviter de manger et de boire 1 heure avant et 1 heure après l'administration du vaccin.

L'administration orale d'autres vaccins et médicaments doit être évitée 1 heure avant et 1 heure après l'administration de Dukoral.

Les résultats préliminaires d'une étude clinique comprenant un nombre limité de volontaires ont montré que l'administration concomitante d'un vaccin vivant oral typhoïdique (entérocapsules) et de Dukoral n'interfère pas sur la production d'anticorps induite par Dukoral. La réponse immunitaire au vaccin typhoïdique vivant n'a pas été étudiée dans le cadre de cette étude. De même, l'administration concomitante d'un vaccin de la fièvre jaune et de Dukoral n'interfère pas sur la réponse immunitaire induite par le vaccin de la fièvre jaune. Les réponses immunitaires induites par Dukoral n'ont pas été étudiées. Aucun autre vaccin/médicament, y compris le vaccin poliomyélitique oral et les antipaludiques, n'a été administré concomitamment au Dukoral dans le cadre d'études cliniques.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de donnée expérimentale sur la toxicité de la reproduction. Après une évaluation du bénéfice/risque, le vaccin peut être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent, bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée.

Au cours d'une campagne de vaccination de masse réalisée au Zanzibar, 196 femmes enceintes ont reçu au moins une dose de Dukoral. Il n'a pas été montré d'effet délétère statistiquement significatif de l'exposition à Dukoral au cours de la grossesse.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun argument en faveur d'un effet du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

#### 4.8 Effets indésirables

La tolérance de Dukoral a été évaluée chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans dans le cadre d'essais cliniques réalisés dans les pays endémiques et non endémiques pour le choléra et l'*Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) qui produit une entérotoxine thermolabile (LT). Plus de 94 000 doses de Dukoral ont été administrées au cours d'essais cliniques. Dans les essais évaluant la tolérance, le mode de surveillance, la définition des symptômes et la période de suivi pouvaient être différents. Dans la majorité des études, les effets indésirables ont été évalués par une surveillance passive. Les effets indésirables les plus souvent signalés, tels que des symptômes gastro-intestinaux y compris douleurs abdominales, diarrhée, selles liquides, nausées et vomissements, sont survenus à la même fréquence dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo.

Classification selon la fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare	Perte ou manque d'appétit
Très rare	Déshydratation

##### Affections du système nerveux

Peu fréquent	Céphalée
Rare	Vertige
Très rare	Somnolence, insomnie, perte de connaissance, perte de sensibilité gustative

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare	Symptômes respiratoires (y compris rhinite et toux)
------	---

##### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent	Diarrhée, crampes abdominales, douleur abdominale, gargouillement intestinal/abdominal (gaz), gêne abdominale
Rare	Vomissements, nausées
Très rare	Mal de gorge, dyspepsie

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare	Sueurs, éruption cutanée
-----------	--------------------------

##### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare      Arthralgies

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare              Fièvre, malaise

Très rare        Fatigue, frissons

#### *Effets indésirables notés dans le cadre de la surveillance après commercialisation*

Les effets indésirables additionnels signalés au cours de la surveillance après commercialisation sont énumérés ci-dessous.

Infections et infestations : Gastroentérite

Affections hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénite

Affections du système nerveux : Paresthésie

Affections vasculaires : Hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée, intensification des expectorations

Affections gastro-intestinales : Flatulence

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire, œdème de Quincke, prurit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur, syndrome pseudo-grippal, asthénie, frissons

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Les données portant sur le surdosage sont limitées. Les effets indésirables signalés sont compatibles à ceux observés à la suite de la prise de la posologie recommandée.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : vaccins antimicrobiens, Code ATC : J07A E01

#### Mécanisme d'action

Le vaccin contient les bactéries *V. cholerae* O1 entières inactivées et la sous-unité B non toxique de la toxine cholérique recombinante (rTCB). Les souches bactériennes des sérotypes Inaba et Ogawa et des biotypes El Tor et Classique sont incluses dans le vaccin. Dukoral est pris par voie orale avec une substance tampon, le bicarbonate, qui protège les antigènes des acides gastriques. Le vaccin agit en activant les anticorps contre les éléments bactériens et la TCB. Les anticorps intestinaux antibactériens empêchent les bactéries d'adhérer à la paroi intestinale, freinant ainsi la colonisation du *V. cholerae* O1. Les anticorps intestinaux antitoxiniques empêchent la toxine cholérique d'adhérer à la muqueuse intestinale évitant de ce fait des symptômes diarrhéiques transmis par la toxine.

La toxine thermolabile (LT) de *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) est similaire au TCB au plan structurel, fonctionnel et immunologique. Immunologiquement, les deux toxines produisent une réaction croisée.

#### Efficacité contre le choléra

L'efficacité contre le choléra a été évaluée dans le cadre de 3 essais cliniques randomisés, en double aveugle contre placebo, menés au Bangladesh (région endémique) et au Pérou (région non endémique). Le nombre de sujets inclus, les schémas posologiques et les périodes de suivi sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Lieu de l'étude	Année	Schéma posologique	Nombre (groupes d'âge)	Suivi
<b>Choléra</b>				
Bangladesh	1985-88	3 doses à 6 semaines d'intervalle	<b>89 152</b> (2-65 ans)	6 mois-5 ans
Pérou, militaire	1994	2 doses, 7-11 jours d'intervalle	<b>1 563</b> (18-65 ans)	5 mois
Pérou, Pampas	1993-95	2 doses, 2 semaines d'intervalle avec une dose de rappel 1 an plus tard	<b>21 924</b> (2-65 ans)	2 ans

Dans le cadre de l'essai au Bangladesh, l'efficacité protectrice de Dukoral dans la population globale était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 56, 95, analyse des sujets per protocole) pour les 6 premiers mois de suivi. La durée de protection du vaccin différait selon l'âge et durait 6 mois chez les enfants et 2 ans chez les adultes (voir le tableau ci-dessous). Une analyse exploratoire a indiqué que, chez les adultes, 2 doses vaccinales semblaient aussi efficaces que 3 doses.

Tableau : L'efficacité protectrice contre le choléra dans l'étude au Bangladesh (analyse des sujets per protocole)

	Efficacité protectrice, % (intervalle de confiance de 95 %)	
	Adultes et enfants >6 ans	Enfants entre 2 et 6 ans
6 mois	<b>76</b> (30, 92)	<b>100</b>
1 <sup>re</sup> année	<b>76</b> (60, 85)	<b>44</b> (10, 65)
2 <sup>e</sup> année	<b>60</b> (36, 76)	<b>33</b> (-23, 64)

Dans le cadre du deuxième essai réalisé au Pérou et qui comportait des recrues militaires, l'efficacité protectrice contre le choléra à court terme après 2 doses du vaccin était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 36, 97, analyse per protocole). La troisième étude, un essai réalisé au Pérou, n'a pu démontrer d'efficacité protectrice contre le choléra au cours de la première année. Après administration d'une dose de rappel 10 à 12 mois après la primo-vaccination, l'efficacité protectrice au cours de la deuxième année était de 60,5 % (intervalle de confiance 95 % : 28,79).

L'efficacité protectrice contre le choléra a été évaluée au cours de deux campagnes de vaccination de masse réalisées au Mozambique (décembre 2003 – janvier 2004) et au Zanzibar (février 2009 – mai 2010).

Une étude cas-témoin menée au cours de la campagne de vaccination de masse réalisée au Mozambique a montré une efficacité protectrice de 84 % après 2 doses de Dukoral (intervalle de confiance 95 % : 43,95, analyse per protocole p=0,005) au cours des 5 premiers mois de suivi.

L'analyse de cohorte (longitudinale) menée au cours de la campagne de vaccination de masse réalisée au Zanzibar a montré une efficacité protectrice de 79 % après 2 doses de Dukoral (intervalle de confiance 95 % : 47,92) au cours d'une période de suivi de 15 mois. Outre une protection directe du vaccin, il a été montré que Dukoral avait permis une protection indirecte (immunité de groupe) significative dans le contexte étudié.

L'efficacité protectrice de Dukoral contre le choléra n'a pas été étudiée après administration de doses de rappel.

#### Immunogénicité

À ce jour, la corrélation immunologique de protection n'a pas été déterminée. Il existe une faible corrélation entre la réponse en anticorps sériques, y compris la réponse en anticorps vibriocides, et la protection. Il est probable que les anticorps sécrétoires de la classe IgA produits localement dans l'intestin contribuent à une immunité protectrice.

Le vaccin a induit la production intestinale d'IgA antitoxiniques chez 70 à 100 % des sujets vaccinés. Des anticorps vibriocides sériques contre les éléments bactériens ont été notés chez 35 à 55 % des sujets vaccinés et des anticorps antitoxiniques chez 78 à 87 % des sujets vaccinés. Une dose de rappel a induit une réponse anamnésique indiquant une mémoire immunitaire. La durée de la mémoire immunitaire est estimée à 2 ans chez les adultes.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Sans objet.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucun test de sécurité préclinique avec le vaccin n'a été réalisé.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Suspension pour suspension buvable :

Phosphate monosodique dihydraté

Phosphate disodique dihydraté

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

- Poudre pour suspension buvable en sachet :

Bicarbonate de sodium

Acide citrique

Carbonate de sodium, anhydre

Saccharine sodique

Citrate de sodium

Arôme de framboise

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Une fois la poudre effervescente dissoute dans l'eau et le vaccin en suspension ajouté, le mélange doit être bu dans les 2 heures.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Le contenu du flacon et du sachet, conservés avant ouverture dans leur emballage d'origine, reste stable pendant 14 jours à une température n'excédant pas 25°C. Au delà de cette période, le produit doit être soit utilisé, soit éliminé.

Voir la section 6.3 pour connaître les conditions de conservation après la première ouverture du médicament.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

La suspension vaccinale est remplie dans un volume de 3 ml dans des flacons (verre de type I) munis d'un bouchon de caoutchouc (caoutchouc bromobutyle) et d'un bouchon à vis.

La poudre effervescente est remplie à une quantité de 5,6 g dans des sachets avec une couche interne de polyester/polyéthylène et une couche externe d'aluminium/polyéthylène.

Chaque dose du vaccin est fournie sous la forme d'un flacon de suspension avec un sachet de poudre effervescente.

Boîtes : 1 x 1 dose, 2 x 1 dose, 20 x 1 dose

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La poudre effervescente doit être dissoute dans environ 150 ml d'eau fraîche pour obtenir la solution tampon. Le flacon contenant le vaccin doit être agité doucement, puis la suspension vaccinale doit être ajoutée à la solution tampon et bien mélangée pour obtenir la suspension buvable incolore légèrement opalescente.

*Enfants âgés de 2 à moins de 6 ans* : la moitié de la solution tampon est éliminée et la partie restante (environ 75 ml) est mélangée au contenu entier du flacon de vaccin.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Valneva Sweden AB

S-105 21 Stockholm

Suède

+46 (0)8 735 1000

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

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/03/263/001-003

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 avril 2004

Date de dernier renouvellement : 25 mars 2009

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse des fabricants des principes actifs d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à l'envoi de rapports périodiques actualisés de sécurité concernant ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toute mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**DUKORAL – emballage pour 1 dose, emballage pour 2x1 dose, emballage pour 20x1 dose (manchette extérieure)**

### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUKORAL, suspension et poudre effervescente pour suspension buvable.  
Vaccin du choléra (inactivé, buvable)

### **2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

Substances actives : 1 dose contient

- 31,25x10<sup>9</sup> bactéries\* de chacune des souches *V. cholerae* O1 suivantes : biotype classique Inaba (inactivé par la chaleur), biotype Inaba El Tor (inactivé par le formaldéhyde), biotype classique Ogawa (inactivé par la chaleur), biotype classique Ogawa (inactivé par le formaldéhyde).
- Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) 1 mg.

\*contenu bactérien avant inactivation

### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 ml de suspension en flacon et 5,6 g de poudre effervescente dans un sachet.

1 dose

2 x 1 dose

20 x 1 dose

### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Par voie orale.

Mélanger la suspension avec la solution tampon avant de la boire.

Lire la notice avant utilisation.

### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm,  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

DUKORAL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE**

Code-barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**DUKORAL – emballage pour 20x1 dose (emballage intérieur pour 20 flacons de vaccin)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

DUKORAL, suspension  
Vaccin du choléra (inactivé, buvable).

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

Substances actives : 1 dose contient

- 31,25x10<sup>9</sup> bactéries\* de chacune des souches *V. cholerae* O1 suivantes : biotype classique Inaba (inactivé par la chaleur), biotype Inaba El Tor (inactivé par le formaldéhyde), biotype classique Ogawa (inactivé par la chaleur), biotype classique Ogawa (inactivé par le formaldéhyde).
- Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) 1 mg.

\*contenu bactérien avant l'inactivation

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 ml de suspension en flacon.  
20 x 1 dose.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Par voie orale.  
Mélanger la suspension avec la solution tampon avant de la boire.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm,  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/03/263/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**DUKORAL – emballage pour 20x1 dose (emballage intérieur pour 20 sachets de bicarbonate de sodium)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Bicarbonate de sodium  
Poudre effervescente

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 x 5,6 g

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

À prendre avec DUKORAL.  
Par voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

**MARCHÉ**

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm,  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/03/263/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**DUKORAL, étiquette du flacon 1 dose**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

DUKORAL, suspension  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 dose (3 ml)

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Bicarbonate de sodium, sachet-dose de 5,6 g**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bicarbonate de sodium, poudre effervescente  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

À prendre avec DUKORAL.  
Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP MM/AAAA

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5,6 g

**6. AUTRES**

Valneva Sweden AB, Suède

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **DUKORAL, suspension et poudre effervescente pour suspension buvable**

Vaccin contre le choléra (inactivé, buvable)

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Veillez à mélanger le vaccin avec la solution tampon avant utilisation, tel que décrit dans cette notice. Voir rubrique 3.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Dukoral et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dukoral
3. Comment utiliser Dukoral
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dukoral
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Dukoral et dans quel cas est-il utilisé ?**

Dukoral est un vaccin buvable contre le choléra qui stimule la défense immunitaire de l'intestin. Le vaccin protège les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus contre le choléra.

Dukoral permet à votre organisme d'établir sa propre protection contre le choléra. Une fois le vaccin administré, votre organisme se mettra à produire des molécules appelées « anticorps », lesquelles vont combattre la bactérie responsable du choléra, ainsi que la toxine à l'origine des diarrhées.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dukoral ?**

##### **N'utilisez jamais Dukoral**

- si vous êtes allergique à l'un des composants contenus dans ce vaccin mentionnés dans la rubrique 6 ou au formaldéhyde.
- si vous souffrez d'un trouble ou d'une infection gastrique accompagnés de fièvre (la vaccination doit être reportée).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Dukoral

- si vous prenez un traitement ayant un impact sur le système immunitaire
- si vous êtes atteint d'une maladie du système immunitaire (y compris une infection au VIH).

Il est en effet possible que ce vaccin vous protège moins par rapport aux personnes dont le système immunitaire fonctionne normalement.

Le vaccin ne fournit pas une protection complète et il est important de suivre les conseils d'ordre alimentaire et d'hygiène pour éviter les maladies diarrhéiques.

### **Enfants**

Ne donnez jamais ce vaccin aux enfants de moins de 2 ans, car la protection n'a pas été étudiée chez cette population.

### **Autres médicaments et Dukoral**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais d'autres médicaments entre 1 heure avant et jusqu'à 1 heure après avoir pris ce vaccin.

### **Dukoral avec des aliments et boissons**

Évitez de manger et de boire entre 1 heure avant et jusqu'à 1 heure après la vaccination.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce vaccin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'y a pas de raison de penser que Dukoral puisse avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **Dukoral contient du sodium**

Dukoral contient environ 1,1 g de sodium par dose. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

## **3. Comment utiliser Dukoral ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications contenues dans cette notice ou celles de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

*Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus* : la primovaccination consiste en 2 doses à prendre par voie orale (par la bouche) en respectant un intervalle d'au moins 1 semaine (jusqu'à 6 semaines) entre les doses.

- Prenez la 1<sup>ère</sup> dose au minimum 2 semaines avant la date de départ de votre voyage.
- Prenez la 2<sup>ème</sup> dose au moins 1 semaine après la 1<sup>ère</sup> dose et au moins 1 semaine avant la date de départ de votre voyage.

La protection du vaccin n'est effective qu'environ 1 semaine après la dernière dose. Pour obtenir une protection continue, une revaccination est recommandée dans les 2 ans. Si votre dernière dose de vaccin remonte à moins de 2 ans, une seule dose de vaccin suffira à renouveler votre protection. Si plus de 2 ans se sont écoulés depuis la prise de votre dernière dose de vaccin, la primovaccination (2 doses) doit être renouvelée.

*Enfants âgés de 2 à moins de 6 ans* : la primovaccination consiste en 3 doses à prendre par voie orale (par la bouche) en respectant un intervalle d'au moins 1 semaine (jusqu'à 6 semaines) entre les doses. Seule la moitié de la solution tampon doit être mélangée au vaccin.

- Donnez à votre enfant la 1<sup>ère</sup> dose au minimum 3 semaines avant la date de départ de votre voyage.
- Donnez-lui la 2<sup>ème</sup> dose au moins 1 semaine après la 1<sup>ère</sup> dose.
- Donnez-lui la 3<sup>ème</sup> dose au moins 1 semaine après la 2<sup>ème</sup> dose et au moins une semaine avant la date de départ pour votre voyage.

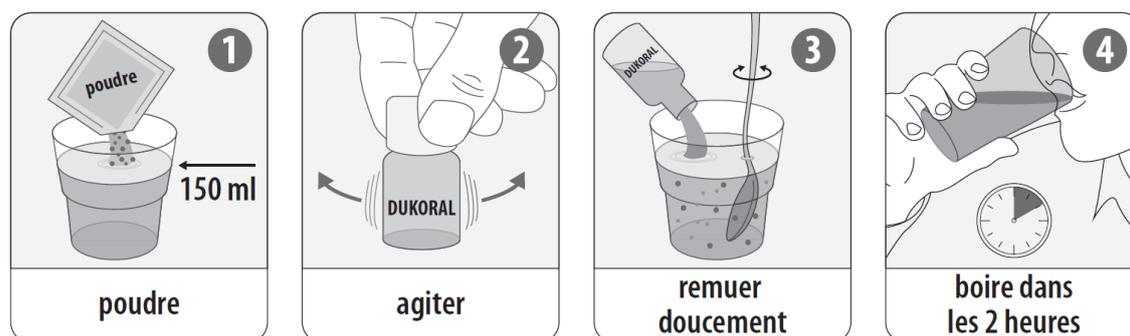
La protection du vaccin n'est effective qu'environ 1 semaine après la dernière dose. Pour obtenir une protection continue, une revaccination est recommandée dans les 6 mois. Si moins de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière vaccination, une seule dose suffira à

renouveler la protection de votre enfant. Si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière vaccination, la primovaccination (3 doses) doit être renouvelée.

La suspension fournie dans un flacon en verre unidose est une suspension de couleur blanchâtre. Chaque flacon est fourni avec un sachet de poudre effervescente de bicarbonate de sodium de couleur blanche. La poudre effervescente doit être dissoute dans un verre d'eau fraîche et la solution tampon obtenue doit être mélangée à la suspension. Il est important de toujours utiliser la solution tampon, car celle-ci protège le vaccin de l'acidité gastrique.

Boire l'intégralité du mélange dans les 2 heures après avoir mélangé à la solution tampon.

Directives d'utilisation :



1. Préparation de la solution tampon, dissoudre la poudre effervescente dans un verre d'eau fraîche (environ 150 ml) en remuant doucement.  
Ne pas utiliser un autre liquide que de l'eau.  
*Pour les enfants de 2 à moins de 6 ans : vider la moitié de la solution tampon.*
2. Agiter le flacon de suspension Dukoral® (1 flacon = 1 dose).
3. Verser le contenu du flacon de suspension Dukoral® dans le verre contenant la solution tampon (voir étape 1). Mélanger en remuant doucement.
4. Boire l'intégralité du mélange dans les 2 heures. Éviter de manger ou de boire entre 1 heure avant et jusqu'à 1 heure après avoir bu le mélange.

#### **Si vous avez pris plus de Dukoral que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris les doses à moins d'une semaine d'intervalle entre chaque dose, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Chaque flacon de Dukoral ne contenant qu'une seule dose de vaccin, un surdosage par ce médicament est peu probable.

Si vous avez pris plusieurs doses à la fois, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

#### **Si vous oubliez de prendre Dukoral**

Vous avez jusqu'à 6 semaines suite à la première vaccination pour prendre votre 2<sup>ème</sup> dose de Dukoral (attention, les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans doivent prendre 3 doses). Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière dose, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous ressentez les effets indésirables suivants :

- diarrhée sévère accompagnée de déshydratation
- réaction allergique grave entraînant un gonflement du visage ou de la gorge et une difficulté à respirer

Autres effets indésirables :

Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- diarrhée, douleurs abdominales, crampes abdominales, gargouillement intestinal, ballonnement, gaz et gêne abdominale
- maux de tête.

Rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- fièvre
- sensation de malaise, étourdissements
- nausées, vomissements, perte ou manque d'appétit
- irritation nasale et sensation de nez bouché, toux

Très rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- rougeurs cutanées
- mal de gorge, perte de sensibilité gustative
- fatigue/sensation de fatigue
- sueurs, frissons
- douleurs articulaires
- troubles du sommeil

Autres effets indésirables (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- syndrome pseudo-grippal, symptômes respiratoires, frissons, douleur généralisée, asthénie (faiblesse)
- urticaire, démangeaisons
- gonflement des ganglions lymphatiques
- engourdissement, fourmillements et picotements
- pression artérielle élevée

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Dukoral

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Dukoral après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP. » La date de péremption indique le dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Le contenu du flacon et du sachet, conservés avant ouverture dans leur emballage d'origine, reste stable pendant 14 jours à une température n'excédant pas 25°C. Au-delà de cette période, le produit doit être soit utilisé, soit éliminé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Dukoral

- Les substances actives sont :  
31,25x10<sup>9</sup> bactéries\* de chacune des souches *V. cholerae* O1 suivantes : biotype classique Inaba (inactivé par la chaleur), biotype Inaba El Tor (inactivé par le formaldéhyde), biotype classique Ogawa (inactivé par la chaleur), biotype classique Ogawa (inactivé par le formaldéhyde).  
Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante (rCTB) 1 mg.  
\*contenu bactérien avant inactivation
- Les autres composants de la suspension vaccinale sont le phosphate monosodique, le phosphate disodique, le chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables.
- La poudre effervescente contient du bicarbonate de sodium, de l'acide citrique, du carbonate de sodium, de la saccharine sodique, du citrate de sodium et un arôme de framboise.

### Qu'est-ce que Dukoral et contenu de l'emballage extérieur

Dukoral se présente sous la forme d'une suspension et d'une poudre effervescente pour suspension buvable. La suspension est une suspension blanchâtre présentée en flacon. La poudre effervescente est de couleur blanche avec un goût framboise et présentés en sachet.

Dukoral est disponible en boîtes de 1, 2 et 20 doses. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Valneva Sweden AB  
105 21 Stockholm  
Suède.  
[infodukoral@valneva.com](mailto:infodukoral@valneva.com)

### Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

### Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.