

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Dukoral suspensión y granulado 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: *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico (inactivado por calor): $31,25 \times 10^9$ bacterias*. *Vibrio cholerae* O1 Inaba, bio:tipo El Tor (inactivado con formalina): $31,25 \times 10^9$ bacterias*. *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado por calor): $31,25 \times 10^9$ bacterias*. *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado con formalina): $31,25 \times 10^9$ bacterias*. - Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr) (producida por *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico, cepa 213): 1 mg. *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 granulado efervescente para suspensión oral: - Suspensión para suspensión oral. - Granulado 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 granulado 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.** 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, síndromeseudogripal, 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 Español de Farmacovigilancia de medicamento de uso humano: <https://www.notificaram.es>. **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: Ver Ficha Técnica completa.

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. - granulado 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 granulado 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 granulado 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 granulado 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 granulado 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: Julio 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:
Dukoral, suspensión y granulado efervescente para suspensión oral, envase de 2 dosis 1 vial (3 ml) suspensión oral y granulado efervescente (CN 700697.8); PVP: 47,49 €, PVP IVA: 49,39 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**