

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

DUKORAL®

Vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL

Suspension orale

Agent immunisant actif pour la prévention de la diarrhée causée par *Vibrio cholerae*
et/ou *Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (ETEC-TL)

Code ATC : J07AE01

Fabriqué par :
Valneva Sweden AB,
105 21 Stockholm,
Suède

Date d'approbation initiale :
21 février, 2003

Importé par :
Q&C Services
2000 Argentia Road, Plaza 2, bureau 220
Mississauga (Ontario) L5N 1V8

Date de révision :
15 décembre, 2021

Distribué par :
Valneva Canada Inc.
600-3535, boul. Saint-Charles
Kirkland (Québec) H9H 5B9

Numéro de contrôle de la présentation :
240414

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution

12/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|----|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE..... | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1. INDICATIONS..... | 4 |
| 2. CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques | 4 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 4 |
| 4.3 Reconstitution..... | 6 |
| 4.4 Administration..... | 7 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 7 |
| 5. SURDOSAGE..... | 7 |
| 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 8 |
| Formes posologiques et concentration | 8 |
| 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 8 |
| 7.1 Populations particulières | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 10 |
| 7.1.3 Enfants | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 10 |
| 8. EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 11 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 11 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 12 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 12 |
| 8.5 Effets indésirables observés depuis la mise en marché | 12 |
| 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses | 13 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament | 13 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment | 15 |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale | 15 |
| 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire | 15 |

| | | |
|--|--|----|
| 10. | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| 10.1 | Mode d'action | 15 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 15 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 15 |
| 11. | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 16 |
| 12. | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 16 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | | 17 |
| 13. | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| 14. | ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques | 18 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 19 |
| 15. | MICROBIOLOGIE | 21 |
| 16. | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 21 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | | 22 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

DUKORAL® (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL) est indiqué comme traitement préventif et protecteur du choléra et de la diarrhée à *Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (ETEC-TL) chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.

2. CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité à un composant quelconque de DUKORAL® ou de son contenant (voir la liste des composants dans la section 6 - FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

L'immunisation par DUKORAL® doit être reportée lorsque l'on constate l'existence de maladies gastro-intestinales aiguës ou d'affections fébriles aiguës, pour éviter la superposition des effets indésirables du vaccin aux effets de la maladie initiale, ou pour éviter d'interpréter à tort des manifestations de la maladie initiale comme des complications résultant de l'administration du vaccin. Une maladie bénigne telle qu'une légère infection des voies respiratoires supérieures ne justifie pas un report de la vaccination.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Ne pas administrer ce vaccin par voie parentérale.
- Le schéma standard de primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus contre le choléra comporte la prise orale de 2 doses. Les enfants de 2 à 6 ans devraient recevoir 3 doses par voie orale (voir la section 4.3 - Reconstitution du vaccin en vue de l'immunisation des enfants de 2 à 6 ans).
- Le schéma standard de primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus contre la diarrhée à ETEC producteur de TL comporte la prise orale de 2 doses.
- La protection contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL commence environ 1 semaine après la fin de la primovaccination.
- DUKORAL® ne doit pas remplacer les mesures d'hygiène préventive standard. En cas de diarrhée, une réhydratation s'impose.
- Utiliser DUKORAL® conformément aux recommandations officielles, en tenant compte des caractéristiques épidémiologiques et du risque de contracter une maladie diarrhéique dans la région visitée et de la nature du voyage.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

PRÉVENTION DU CHOLÉRA

Le vaccin est recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus qui se rendent dans des régions où siège une épidémie ou dans lesquelles on anticipe une épidémie, ou qui passent un séjour prolongé dans des régions où il existe un risque de choléra.

Primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus :

- 2 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle.
- Première dose au moins 2 semaines avant le départ.
- Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ.
- La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 2 ans.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration des deux premières doses, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les adultes et les enfants de 6 ans ou plus :

- Si le patient a reçu sa dernière dose 2 à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection.

Primovaccination des enfants de 2 à 6 ans :

- 3 doses orales à au moins 1 semaine d'intervalle en terminant au moins 1 semaine avant le départ.
- Première dose au moins 3 semaines avant le départ; deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose; troisième dose au moins 1 semaine après la deuxième dose et au plus tard 1 semaine avant le départ.
- La protection contre le choléra commence approximativement 1 semaine après la prise de la troisième dose et dure environ 6 mois chez les enfants de 2 à 6 ans.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration des deux premières doses (ou entre la deuxième et la troisième dose), il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les enfants de 2 à 6 ans :

- Si le patient a reçu sa dernière dose 6 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (3 doses) afin de renouveler la protection.

PRÉVENTION DE LA DIARRHÉE À ETEC PRODUCTEUR DE TL :

Le vaccin est recommandé chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus qui se rendent dans des régions où il existe un risque de maladie diarrhéique causée par ETEC producteur de TL.

Primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus :

- 2 doses orales à au moins une semaine d'intervalle.
- Première dose au moins 2 semaines avant le départ.
- Deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le départ.
- La protection contre la diarrhée à ETEC producteur de TL commence approximativement 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 3 mois.
- Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration des deux premières doses, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

Rappel pour les adultes et les enfants de 2 ans ou plus :

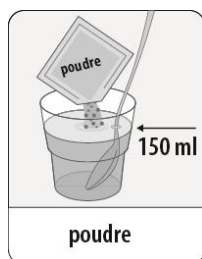
- Si le patient a reçu sa dernière dose de 3 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel suffira pour renouveler sa protection.
- Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis l'administration de la dernière dose au patient, il est recommandé de recommencer la vaccination selon le schéma complet de primovaccination (2 doses) afin de renouveler la protection.

4.3 Reconstitution

Comment préparer DUKORAL®:

Réunir les deux ingrédients suivants : poudre effervescente (bicarbonate de soude) dans le sachet blanc et fiole contenant le vaccin DUKORAL®

Préparer la solution tampon (mélange de poudre effervescente et d'eau) et ajouter le contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® conformément aux instructions ci-dessous :



Étape 1.

Préparer la solution tampon :

Ouvrir le sachet blanc contenant la poudre effervescente (bicarbonate de soude) et en verser le contenu dans 150 mL (env. 5 oz) d'eau fraîche. Remuer délicatement avec une cuillère pour dissoudre.

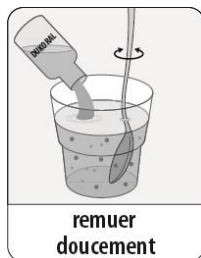
N'utiliser que de l'eau fraîche pour préparer la solution tampon à laquelle le vaccin sera ajouté. **N'utiliser aucun autre liquide.**

Enfants de 2 à 6 ans : jeter la moitié du mélange obtenu avant de passer à l'étape 2 (garder 75 mL, env. 2,5 oz).



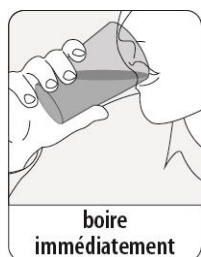
Étape 2.

Agiter la fiole de vaccin DUKORAL® (1 fiole = 1 dose).



Étape 3.

Mélanger le vaccin avec la solution tampon :
Ouvrir la fiole de vaccin DUKORAL® (voir Étape 2) et en verser le contenu dans le verre de solution tampon (voir Étape 1). Bien mélanger en remuant délicatement avec une cuillère.



Étape 4.

Boire immédiatement tout le mélange (voir Étape 3). Si le mélange n'est pas bu immédiatement, il doit l'être dans les 2 heures suivant sa préparation et conservé à la température ambiante.

IMPORTANT : Ne pas manger, boire de liquide (y compris de l'eau) ou prendre d'autre médicament 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

4.4 Administration

Il faut prendre ce vaccin par voie orale (par la bouche) après l'avoir mélangé avec la solution tampon (voir la section 4.3 Reconstitution – Comment préparer DUKORAL®)

Renseignements importants concernant la prise de DUKORAL® :

Ne pas manger ou boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin reconstitué (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® mélangé avec la solution tampon).

Ne pas prendre d'autres médicaments par voie orale (par la bouche) 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin reconstitué (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® mélangé avec la solution tampon).

4.5 Dose oubliée

En cas d'omission de la deuxième ou de la troisième dose, celle-ci pourra être prise n'importe quand au cours des 6 semaines suivant la dernière dose prise. Si plus de 6 semaines se sont écoulées entre l'administration de la dernière dose, il faut recommencer la vaccination selon le schéma de primovaccination.

5. SURDOSAGE

Les données relatives au surdosage sont limitées. Les effets indésirables signalés sont du même type que ceux observés après administration de la posologie recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant) et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Formes posologiques et concentration

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| orale | Contenu d'une dose de DUKORAL® (1 fiole) : <ul style="list-style-type: none"><i>Vibrio cholerae</i> O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur : env. 31,25 x 10⁹ vibrions<i>V. cholerae</i> O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol : env. 31,25 x 10⁹ vibrions<i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur : env. 31,25 x 10⁹ vibrions<i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol : env. 31,25 x 10⁹ vibrions Total : env. 1,25 x 10 ¹¹ vibrions <ul style="list-style-type: none">Sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr) : 1 mg | Chlorure de sodium, eau pour injection (jusqu'à 3 mL), phosphate de sodium dibasique, phosphate de sodium monobasique. |
| | Contenu d'un sachet (5,6 g) de poudre effervescente de bicarbonate de soude : | Acide citrique, saveur de framboise, bicarbonate de soude, carbonate de sodium, citrate de sodium, saccharine sodique. |

Le vaccin DUKORAL® est une suspension blanchâtre offerte en fiole unidose en verre; il est fourni avec un sachet (5,6 g) de poudre effervescente blanche aromatisée à la framboise. DUKORAL® est offert en emballage de 1, 2 ou 20 doses. Chaque dose de vaccin DUKORAL® contient environ 1,1 g de sodium.

Le bouchon de la fiole renfermant ce produit ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'administrer le vaccin, prenez toutes les précautions nécessaires pour prévenir les effets indésirables. Ces précautions comprennent la revue du dossier médical du patient à la recherche d'une éventuelle hypersensibilité à ce vaccin ou à des vaccins similaires, l'historique des vaccinations antérieures, la présence de toute contre-indication à la vaccination et l'évaluation de l'état de santé actuel du patient.

Les patients qui suivent un régime faible en sodium ne doivent jamais oublier que chaque dose de DUKORAL® renferme environ 1,1 g de sodium.

Avant d'administrer le vaccin, les prestataires de soins de santé doivent informer le patient, le parent ou le tuteur des avantages et des risques de l'immunisation, s'enquérir de l'état de santé récent du patient et respecter les exigences des autorités locales relatives à l'information qui doit être fournie au patient avant la vaccination.

Parmi les populations plus vulnérables au choléra et à la diarrhée causée par ETEC-TL ou chez qui ces affections risquent d'être plus graves, mentionnons les personnes gastrectomisées, atteintes d'achlorhydrie ou ayant des antécédents de diarrhée grave récurrente, les jeunes enfants (de plus de 2 ans) et les personnes immunodéprimées, par exemple en raison d'une infection par le VIH s'accompagnant d'un faible nombre de cellules CD4.

On doit sensibiliser les patients quant à l'importance de prendre correctement le vaccin (mélangé avec une solution tampon et à des intervalles posologiques d'une semaine minimum) et de terminer l'ensemble du programme d'immunisation au moins une semaine avant le départ pour obtenir une protection optimale

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune preuve quant à un effet quelconque du vaccin sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Gastro-intestinal

Comme pour tout vaccin, l'immunisation par DUKORAL® (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL) peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées. Chez les voyageurs, les épisodes de diarrhée aiguë peuvent avoir plusieurs causes. Or, DUKORAL® ne protège que contre le choléra et ETEC producteur de TL. Il ne doit donc pas remplacer les mesures d'hygiène préventive standard. Ainsi, les voyageurs doivent porter une attention particulière quant au choix de leur nourriture et de leur eau et suivre les mesures d'hygiène qui s'imposent. En cas de diarrhée, il faut assurer la réhydratation.

Immunitaire

La réponse ou réaction immunitaire attendue peut ne pas se manifester chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli (que ce soit à cause d'une maladie ou d'un traitement). Dans la mesure du possible, il conviendra de retarder la vaccination jusqu'à la fin de tout traitement immunodépresseur.

DUKORAL® peut être administré aux personnes infectées par le VIH. Les études cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable associé au vaccin ni aucune répercussion quant à l'évolution clinique de la maladie. On ne dispose que de peu de données sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin. L'efficacité protectrice du vaccin n'a pas été étudiée chez les personnes infectées par le VIH. Toutefois, dans une étude de terrain menée au Mozambique, l'efficacité protectrice a été de 84 % dans une population caractérisée par une prévalence du VIH de 25 % environ.

Du formaldéhyde est utilisé au cours du processus de fabrication, et il peut en subsister des traces dans le produit final. Il conviendra donc de faire preuve de prudence chez les sujets que l'on sait hypersensibles au formaldéhyde.

Comme avec tous les produits, la possibilité de réactions d'hypersensibilité chez les personnes sensibles aux composants du vaccin devrait être évaluée.

DUKORAL[®] confère une protection spécifique contre le sérotype O1 de *V. cholerae*. Il n'a pas été établi que DUKORAL[®] protège contre le choléra causé par le sérotype O139 de *V. cholerae* ou d'autres espèces de *Vibrio*.

DUKORAL[®] confère une protection spécifique contre ETEC producteur d'entérotoxine thermolabile (TL) (soit TL seule ou TL en association avec l'entérotoxine thermostable [TS]). On n'a pas démontré l'efficacité de DUKORAL[®] quant à la protection contre les souches d'ETEC non productrices de TL.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'effet de DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL) sur le développement de l'embryon et du fœtus n'a pas été évalué, et aucune étude portant sur la toxicité lors de la reproduction d'animaux n'a été effectuée. Aucune étude clinique spécifique n'a été consacrée à cette question. En conséquence, il n'est pas recommandé d'administrer ce vaccin durant la grossesse. Toutefois, DUKORAL[®] est un vaccin inactivé qui ne se réplique pas. D'autre part, DUKORAL[®] s'administre par voie orale et agit localement au niveau intestinal. Dès lors, il ne devrait théoriquement poser aucun risque pour le fœtus humain. L'administration de DUKORAL[®] à des femmes enceintes peut être envisagée après une évaluation minutieuse des avantages et des risques.

Au cours d'une campagne de vaccination de masse conduite à Zanzibar, 196 femmes enceintes ont reçu au moins une dose de DUKORAL[®] durant leur grossesse. Aucune donnée statistiquement significative n'a montré d'effet néfaste de l'exposition à DUKORAL[®] durant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

DUKORAL[®] peut être administré aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

DUKORAL[®] a été administré à des enfants âgés de 1 à 2 ans lors d'études portant sur l'innocuité et l'immunogénicité; son efficacité protectrice potentielle n'a cependant pas fait l'objet d'études dans ce groupe d'âge. En conséquence, il n'est pas recommandé d'administrer DUKORAL[®] aux enfants âgés de moins de 2 ans.

7.1.4 Personnes âgées

DUKORAL[®] a été administré à des personnes âgées de plus de 65 ans lors d'essais cliniques, mais on ne dispose que de très peu de données sur son efficacité protectrice dans ce groupe d'âge. Cependant, on peut considérer que ce groupe présente un risque de présenter des complications plus graves en cas de choléra ou d'infection par ETEC producteur de TL et, en conséquence, il est possible que ces personnes tirent plus d'avantages de la vaccination.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'études cliniques menées au Bangladesh, au Pérou et en Suède, des symptômes gastro-intestinaux ont été signalés à une fréquence similaire dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

L'innocuité de DUKORAL® a été évaluée à l'occasion d'essais cliniques, aussi bien chez des adultes que chez des enfants âgés de 2 ans ou plus, dans des pays connaissant ou non une situation endémique en ce qui concerne le choléra et ETEC producteur de TL. Plus de 94 000 doses de DUKORAL® ont été administrées au cours des essais cliniques. Les résultats de l'évaluation de l'innocuité varient d'un essai à l'autre selon le mode de surveillance, la définition des symptômes et la durée du suivi. Dans la majorité des études, les effets indésirables ont été évalués par surveillance passive. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés sont survenus à des fréquences similaires dans les groupes ayant reçu le vaccin et les groupes placebo. Ils comprenaient des symptômes gastro-intestinaux, y compris douleur abdominale, diarrhée, selles molles, nausées et vomissements.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors d'un essai clinique mené au Bangladesh chez des adultes et des enfants âgés de plus de 2 ans, 321 personnes ont reçu 3 doses de vaccin DUKORAL® renfermant la sous-unité B purifiée de toxine cholérique naturelle (BS) et un extrait de *V. cholerae* entier inactivé (WC); et 323 ont reçu une solution tampon témoin ne contenant pas de vaccin. Une surveillance active des effets indésirables a été assurée. Les effets indésirables signalés après l'administration de la première dose sont énumérés au Tableau 2. La fréquence de ces effets indésirables a été similaire après l'administration des doses suivantes. Il n'existait pas de différences significatives entre ces groupes. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés après l'administration de la première dose aux adultes et aux enfants de plus de 2 ans

| Effet indésirable | Groupe de traitement | |
|--------------------------|---|----------------------------|
| | BS ¹ /WC ² (n = 321) | Vaccin témoin (N = 323) |
| Gastro-intestinal | | |
| Douleurs abdominales | 52 (16 %) | 45 (14 %) |
| Diarrhée | 39 (12 %) | 34 (11 %) |

| Effet indésirable | Groupe de traitement | |
|---|---|----------------------------|
| | BS ¹ /WC ² (n = 321) | Vaccin témoin (N = 323) |
| Nausées | 12 (4%) | 16 (5%) |
| Vomissements | 9 (3%) | 4 (1%) |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration | | |
| Impression de fièvre | 13 (4 %) | 17 (5 %) |
| Autre ³ | 1 (1 %) | 1 (1 %) |
| Troubles du système immunitaire | | |
| Hypersensibilité | 0 | 0 |

¹ BS : sous-unité B.

² WC : extrait de *V. cholerae* entier inactivé

³ Symptômes nécessitant l'alitement. Les plaintes comprenaient un mal de tête et des myalgies (1 cas), une fatigue généralisée et des évanouissements (1 cas), un mal de tête et un coryza (1 cas) et une faiblesse généralisée (1 cas).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les effets indésirables survenus chez les enfants n'ont pas fait l'objet d'une analyse distincte. Voir le Tableau 2.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles gastro-intestinaux : crampes abdominales, malaise abdominal, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées, flatulence, mal de gorge, vomissements

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : Fatigue, fièvre, malaise, frissons

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation, perte de l'appétit

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : Douleur articulaire

Troubles du système nerveux : Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, céphalées, insomnie, altération du goût

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Symptômes respiratoires (incluant rhinite et toux)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruption cutanée, transpiration

8.5 Effets indésirables observés depuis la mise en marché

D'autres effets indésirables rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation sont énumérés ci-dessous.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : adénite

Troubles gastro-intestinaux : flatulence

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : asthénie, frissons, douleur

Infections et infestations : syndrome pseudogrippal, gastro-entérite

Troubles du système nerveux : paresthésie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, expectorations accrues

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, prurit, urticaire

Troubles vasculaires : hypertension

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il existe des avantages pratiques évidents à administrer simultanément plus d'un vaccin, en particulier lors de la préparation d'un voyage à l'étranger ou si l'on craint que le patient ne se représentera pas pour terminer ses vaccinations. La plupart des antigènes utilisés couramment peuvent être administrés simultanément en toute sécurité à l'exception de ceux administrés par voie orale. Aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets secondaires cliniquement importants n'a été observée après l'administration simultanée de vaccins. D'une façon générale, la réponse immunitaire à chacun des antigènes est adéquate et comparable à celle observée chez les patients qui reçoivent les vaccins à des moments distincts.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les produits énumérés au Tableau 3 ont été mis en cause dans des interactions rapportées dans des exposés de cas ou des comptes rendus d'études, ou pourraient causer des interactions importantes et graves (constituant des contre-indications).

Tableau 3. Interactions médicamenteuses établies ou possibles

| [Dénomination commune] | Source des données ¹ | Effet | Remarque clinique |
|--|---------------------------------|---|--|
| Autres vaccins et produits médicaux administrés par voie orale | T | DUKORAL® est labile en milieu acide. La prise orale d'autres vaccins et produits médicaux stimule la sécrétion d'acide gastrique et l'effet de DUKORAL® peut s'en trouver altéré. | Les autres vaccins et produits médicaux pris par voie orale devraient être administrés au moins 1 heure avant ou 1 heure après DUKORAL®. |
| Vaccin oral contre la typhoïde (en capsules) | T | Les virus vivants atténués comme celui que renferme le vaccin oral contre la typhoïde doivent se répliquer un peu <i>in vivo</i> pour déclencher une réponse immunitaire protectrice. Tout ce qui nuit à ce processus peut réduire la protection conférée. | Le vaccin oral contre la typhoïde et DUKORAL doivent être administrés à au moins 8 heures d'intervalle. |
| Vaccin contre la fièvre jaune | EC | DUKORAL® a été administré avec le vaccin contre la fièvre jaune à 55 sujets. La formation d'anticorps dirigés contre la fièvre jaune a été similaire à celle observée chez les 58 sujets qui n'avaient reçu que le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, aucune donnée ne permet d'évaluer la réaction immunitaire à DUKORAL® lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune, ni l'innocuité de cette administration concomitante. | L'administration simultanée du vaccin contre la fièvre jaune et de DUKORAL® n'a pas eu d'effet observable sur la formation des anticorps dirigés contre la fièvre jaune. |
| Vedolizumab | EC | Au cours d'une étude clinique, on a observé une inhibition modeste, mais significative de la réponse immunitaire à DUKORAL®. Le vedolizumab a inhibé la formation des IgG et des IgA anticholériques dans le sérum à certains moments précis. | La réponse immunitaire à DUKORAL est atténuée, mais pas complètement abolie, quand ce vaccin est administré pendant l'emploi du vedolizumab. |

¹ EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Étant donné que le vaccin est labile en milieu acide et que les aliments et/ou les boissons accroissent la sécrétion d'acide dans l'estomac et sont dès lors susceptibles d'entraver l'effet du vaccin, il faut éviter de boire et de manger 1 heure avant et 1 heure après la vaccination.

Afin de protéger DUKORAL[®] du milieu acide de l'estomac, il faut le mélanger avec la solution tampon (poudre effervescente fournie dans l'emballage à dissoudre dans l'eau). Voir les sections 4.3 (Reconstitution) et 4.4 (Administration).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le vaccin DUKORAL[®] et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'effet du vaccin DUKORAL[®] sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a pas été établi.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

DUKORAL[®] (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL) est constitué de *V. cholerae* inactivé et de la sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique. Le vaccin agit localement dans le tractus gastro-intestinal en provoquant la formation d'IgA antitoxiques et une réponse antibactérienne chez de 70 à 100 % des sujets vaccinés, comparables à celles provoquées par le choléra lui-même. Une dose de rappel a suscité une réponse anamnétique indiquant l'existence d'une mémoire immunitaire. La protection contre le choléra est spécifique des sérotypes Inaba et Ogawa, de même que des biotypes classique et El Tor.

Les souches d'ETEC produisent une entérotoxine thermostable (TS) et/ou une entérotoxine thermolabile (TL). L'entérotoxine TL est semblable à la toxine du choléra sur les plans structurel, physiopathologique et immunologique. Cette entérotoxine est neutralisée par les anticorps dirigés contre la sous-unité B de la toxine cholérique. En conséquence, le vaccin confère une protection aussi bien contre le choléra que contre ETEC producteur d'entérotoxine TL seulement ou d'entérotoxines TL et TS. On n'a pas démontré l'efficacité de DUKORAL[®] quant à la protection contre les souches d'ETEC non productrices d'entérotoxine TL.

10.2 Pharmacodynamie

On estime que la protection contre le choléra et la diarrhée causée par ETEC producteur de TL commence environ une semaine après la fin de la primovaccination.

10.3 Pharmacocinétique

Aucun corrélât immunologique de protection contre le choléra n'a été établi après une vaccination orale. Il existe une faible corrélation entre la formation d'anticorps sériques, y compris la formation d'anticorps vibriocides, et la protection. Il est probable que les anticorps sécrétoires de type IgA produits localement dans l'intestin contribuent à une immunité protectrice.

Durée de l'effet

Effet sur le choléra : Les résultats cliniques ont montré une efficacité protectrice contre le choléra de 80 à 85 % pendant les 6 premiers mois dans toutes les tranches d'âge. Chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans, un suivi de 3 ans a démontré une efficacité protectrice moyenne de 63 % (sans dose de rappel). Aucune étude d'efficacité n'a eu lieu chez les enfants de moins de 2 ans, mais l'efficacité protectrice dans la tranche d'âge allant de 2 à 6 ans est restée satisfaisante pendant les 6 premiers mois.

Effet sur la diarrhée à ETEC producteur de TL : L'efficacité protectrice contre la diarrhée à ETEC producteur de TL dure environ 3 mois.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). NE PAS CONGELER.

Le vaccin DUKORAL® s'est révélé stable pendant 28 jours à des températures atteignant 25 °C. Des fluctuations multiples de la température allant de 8 à 25 °C sont autorisées, tant qu'elles se produisent sur une période ne dépassant pas 28 jours. Ces affirmations ne constituent pas des recommandations d'expédition ou d'entreposage, mais elles peuvent orienter la décision d'utiliser le vaccin en cas de fluctuation temporaire de la température.

Une fois que le vaccin a été mélangé avec la solution tampon (mélange de poudre effervescente et d'eau), il doit être utilisé durant les 2 heures qui suivent.

Le sachet de poudre effervescente (bicarbonate de soude) peut être conservé séparément à la température ambiante (jusqu'à 25 °C).

Ne pas utiliser après la date de péremption.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Consulter les sections 4.3 (Reconstitution) et 4.4 (Administration) pour obtenir des instructions sur la préparation et l'administration du vaccin DUKORAL®.

Jeter toute portion inutilisée du vaccin et tout déchet conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC producteur de TL

Caractéristiques du produit :

DUKORAL® (vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à ETEC-TL) pour administration par voie orale est une suspension blanchâtre qui comprend quatre ensembles monovalents de cellules entières de bactéries *V. cholerae* O1 inactivées par exposition à la chaleur ou au formol, et un ensemble monovalent de sous-unité B recombinante non toxique de la toxine cholérique (TCBr). Le vaccin renferme également des souches bactériennes des sérotypes Inaba et Ogawa et des biotypes El Tor et classique.

Les ensembles de cellules entières sont cultivés dans des fermenteurs d'où les cellules sont recueillies et concentrées. La suspension concentrée est ensuite inactivée par la chaleur ou le formol. Les ensembles traités par le formol subissent une deuxième étape de concentration visant à retirer le reste du formaldéhyde. Le gène codant pour la TCBr-213 est inséré sous forme de vecteur d'expression dans une souche de *V. cholerae* O1. L'expression de la TCBr est conçue de façon telle qu'une fois les bactéries mises en culture, la TCBr soit surproduite et s'accumule dans le milieu de culture. La TCBr est ensuite isolée du liquide de culture par filtration, puis purifiée par précipitation et chromatographie sur hydroxyapatite.

Le vaccin final (fiole de vaccin DUKORAL®) est obtenu par le mélange des quatre ensembles cholériques monovalents avec la TCBr et un tampon.

Chaque dose de vaccin DUKORAL (1 fiole = 1 dose) renferme les ingrédients énumérés au Tableau 4.

Tableau 4. Ingrédients compris dans chaque fiole de vaccin DUKORAL®

| Composant | Quantité (par dose) |
|--|---------------------------------------|
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur | env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol | env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur | env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| <i>V. cholerae</i> O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol | env. 31,25 x 10 ⁹ vibrions |
| Sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr) | 1 mg |
| Phosphate de sodium dibasique | |
| Phosphate de sodium monobasique | |
| Chlorure de sodium | |
| Eau pour injection | jusqu'à 3 mL |

Chaque sachet (5,6 g) de poudre effervescente (bicarbonate de soude) contient les ingrédients énumérés au Tableau 5.

Tableau 5. Ingrédients compris dans chaque sachet de poudre effervescente

| Composant | Quantité (par sachet) |
|----------------------|------------------------------|
| Bicarbonate de soude | 3600 mg |
| Acide citrique | 1450 mg |
| Carbonate de sodium | 400 mg |
| Saccharine sodique | 30,0 mg |
| Citrate de sodium | 6,0 mg |
| Saveur de framboise | 70,0 mg |

14. ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques

Les essais cliniques énumérés au Tableau 6 ont porté sur une préparation antérieure de vaccin DUKORAL[®] qui contient une sous-unité B purifiée de la toxine cholérique naturelle (TCB; désignée par l'abréviation BS dans les rapports des essais) et un extrait de cellules entières de *V. cholerae* inactivé (WC). Le vaccin DUKORAL[®] actuel contient une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr), dont l'équivalence avec la TCB naturelle est établie sur le plan immunologique. La tenue de 2 études réunissant 107 volontaires suédois en tout a permis de constater que les titres d'anticorps antitoxine et vibriocides sont comparables après l'immunisation avec le vaccin renfermant la TCBr ou la TCB naturelle.

Les résultats des essais cliniques énumérés au Tableau 6 indiquent que DUKORAL[®] offre une protection contre le choléra causé par *V. cholerae* O1 (biotypes classique et El Tor) et contre la diarrhée causée par *E. coli* entérotoxigène producteur de TL.

L'Étude 6 était une étude de terrain axée sur l'endémie, menée au Bangladesh chez des adultes et des enfants âgés de plus de 2 ans. Au moins une dose du vaccin à l'étude avait été administrée à 89 152 sujets, dont 63 498 avaient reçu les 3 doses prévues dans le schéma d'immunisation à 6 semaines d'intervalle. Les membres de chaque groupe de traitement avaient reçu une préparation vaccinale contenant des cellules entières de *V. cholerae* inactivé (WC), avec ou sans sous-unité B purifiée de toxine cholérique (BS), ou un vaccin placebo. L'efficacité protectrice contre le choléra et la diarrhée causée par ETEC producteur de TL a été évaluée pendant cette étude.

L'Étude 9 était une étude prospective menée chez 615 touristes finlandais âgés de plus de 15 ans qui visitaient le Maroc; avant de partir en voyage, 307 des sujets ont reçu 2 doses de vaccin DUKORAL[®] et les 308 autres, un vaccin placebo. L'efficacité protectrice contre la diarrhée causée par ETEC producteur de TL a été évaluée pendant cette étude.

Tableau 6. Conception des essais et caractéristiques démographiques des participants

| N° de l'étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe |
|---------------|--|---|----------------------------------|--|---|
| Étude 6 | Essai sur le terrain avec répartition aléatoire à double insu (Bangladesh) | 3 doses de vaccin anticholérique renfermant <i>V. cholerae</i> entier inactivé et la sous-unité B de toxine cholérique (WC ¹ /BS ²). | WC/BS : 21 141 | Tous les groupes : 18 % des sujets avaient entre 2 et 5 ans. | Féminin (70 %) et masculin (30 %) |
| | | 3 doses de vaccin anticholérique renfermant seulement des WC. | WC : 21 137 | 82 % des sujets avaient ≥ 6 ans | Enfants de sexe masculin et féminin ayant entre 2 et 5 ans. |
| | | 3 doses de vaccin placebo renfermant la souche K12 d' <i>E. coli</i> . | Placebo : 21 220 | | Femmes > 15 ans. |
| | | Voie orale dans les 3 cas. Suivi de 3 ans | | | |
| Étude 9 | Étude prospective à double insu (touristes finlandais se rendant au Maroc) | 2 doses de vaccin anticholérique WC/BS. 2 doses de vaccin placebo renfermant la souche K12 d' <i>E. coli</i> . Voie orale dans les 2 cas. | WC/BS : 307 Placebo : 308 | Voyageurs ayant > 15 ans Âge moyen WC/BS : 44 ans Placebo : 42,8 ans | Hommes (40 %) et femmes (60 %) |

¹ WC = extrait de *V. cholerae* entier inactivé

² BS : sous-unité B

14.2 Résultats de l'étude

Choléra

Au cours de l'Étude 6 menée sur le terrain avec répartition aléatoire à double insu au Bangladesh, l'efficacité de DUKORAL® contre le choléra a été de 85 % au cours des 6 mois suivant la troisième dose, et de 57 % au cours de la deuxième année suivant la vaccination. L'efficacité protectrice a décliné pendant la période d'étude de 3 ans, et ce, plus rapidement chez les sujets âgés de moins de 6 ans. Le Tableau 7 présente les résultats obtenus.

Selon une analyse exploratoire, 2 doses de vaccin seraient aussi efficaces que 3 doses chez les adultes.

On a évalué à au moins 2 ans la durée de la mémoire immunitaire acquise chez l'adulte.

L'efficacité protectrice de DUKORAL® contre le choléra n'a pas été étudiée après des vaccinations de rappel répétées.

Tableau 7. Résultats de l'Étude 6 (de terrain, menée au Bangladesh) : Résumé de l'efficacité du vaccin contre le choléra après l'administration de 3 doses (suivant le protocole) à l'ensemble des sujets et aux enfants de < 6 ans

| Temps écoulé après la vaccination | Vaccin WC/BS ¹ n = 21 141 | | Vaccin WC ² n = 21 137 | | Placebo n = 21 220 |
|-----------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|-----------------------|
| | Cas de choléra | Efficacité protectrice (%) (IC à 95 %) | Cas de choléra | Efficacité protectrice (%) (IC à 95 %) | Cas de choléra |
| Tous groupes d'âge | | | | | |
| 6 mois | 4 | 85 (56 à 95) <i>p</i> = 0,001 | 11 | 58 (14 à 79) <i>p</i> = 0,017 | 26 |
| 1 an | 47 | 64 (50 à 74) <i>p</i> < 0,001 | 58 | 56 (39 à 67) <i>p</i> < 0,001 | 131 |
| 2 ans | 40 | 52 (30 à 67) <i>p</i> < 0,001 | 38 | 55 (33 à 69) <i>p</i> < 0,001 | 84 |
| 3 ans | 41 | 19 (-22 à 46) <i>p</i> = 0,3 | 30 | 41 (7 à 62) <i>p</i> = 0,022 | 51 |
| Enfants < 6 ans | n = 3721 | | n = 3871 | | n = 3800 |
| 6 mois | 0 | 100 | 6 | 35 (-84 à 77) | 9 |
| 1 an | 27 | 44 (10 à 65) <i>p</i> = 0,016 | 32 | 36 (0 à 59) <i>p</i> = 0,049 | 49 |
| 2 ans | 17 | 33 (-23 à 64) n.s. ³ | 23 | 13 (-52 à 50) n.s. ³ | 26 |
| 3 ans | 23 | < 0 | 16 | 13 (-71 à 55) n.s. ³ | 18 |

¹ WC/BS : extrait de *V. cholerae* entier inactivé et sous-unité B purifiée de toxine cholérique naturelle

² WC : extrait de *V. cholerae* entier inactivé

³ n.s. : non significatif

***Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (ETEC-TL)**

Au cours de l'Étude 6 menée avec répartition aléatoire à double insu au Bangladesh décrite précédemment, DUKORAL® a conféré une protection de 67 % contre les épisodes de diarrhée dus à *E. coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile (ETEC-TL), pendant les 3 premiers mois de suivi. Cette protection a disparu par la suite. L'efficacité protectrice contre les épisodes cliniquement graves de diarrhée à ETEC producteur de TL était de 86 %. Le Tableau 8 présente les résultats obtenus.

Tableau 8. Résultats de l'Étude 6 (de terrain, menée au Bangladesh) : Résumé de l'efficacité protectrice du vaccin contre la diarrhée causée par ETEC-TL sur une période de 3 mois après l'administration de 2 ou 3 doses

| Agent entéropathogène | Efficacité % (<i>p</i>) | IC à 95 % Limite inférieure |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| ETEC producteurs de TL | 67 (< 0,01) | 30 |
| ETEC TL/TS ¹ | 73 (< 0,01) | 37 |
| ETEC TL grave | 86 (< 0,05) | 35 |

¹ ETEC TL/TS : ETEC synthétisant à la fois des toxines thermolabiles et des toxines thermostables.

Au cours de l'Étude 9, essai clinique prospectif, mené à double insu chez des voyageurs finlandais qui se rendaient au Maroc, la protection conférée contre ETEC producteur de TL s'est chiffrée à 60 % (IC à 95 % de 52 à 68). Le Tableau 9 présente les résultats obtenus.

Tableau 9. Résultats de l'étude 9: Efficacité du vaccin contre la diarrhée due à ETEC producteur de TL suivant l'administration de 2 doses

| Agent entéropathogène | Efficacité % (p) | IC à 95 % (Plage) |
|--|------------------|-------------------|
| ETEC producteurs de TL | 60 (0,04) | 52 et 68 |
| ETEC quelconques | 52 (0,01) | 44 et 59 |
| ETEC et un autre agent pathogène | 71 (0,02) | SO |
| ETEC plus <i>S. enterica</i> | 82 (0,01) | 76 et 88 |
| Diarrhée toutes causes confondues ¹ | 23 (0,03) | 16 et 30 |

¹ L'efficacité protectrice contre la diarrhée toutes causes confondues varie avec la prévalence d'ETEC producteur de TL. Les variations sont considérables selon les saisons et les régions géographiques.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune donnée de nature microbiologique n'est exigée.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Aucune étude préclinique officielle portant sur la toxicologie n'a été effectuée, car aucun modèle animal ne permet d'étudier l'effet d'un vaccin oral contre la diarrhée à ETEC producteur de TL ou le choléra.

Cancérogénicité : Le pouvoir cancérogène du vaccin DUKORAL® n'a pas été évalué sur des animaux, car l'étude de la cancérogénicité de ce vaccin n'a pas été jugée pertinente.

Génotoxicité : Le pouvoir génotoxique du vaccin DUKORAL® n'a pas été évalué sur des animaux, car l'étude de la génotoxicité de ce vaccin n'a pas été jugée pertinente.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets toxiques éventuels de ce vaccin sur la reproduction et le développement qui provienne d'essais sur des animaux.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

DUKORAL®

Vaccin oral inactivé contre le choléra et la diarrhée à *E. coli* entérotoxigène producteur de toxine sensible à la chaleur (ETEC-TL)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre DUKORAL® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DUKORAL®.

Pour quoi DUKORAL® est-il utilisé?

DUKORAL® est un vaccin oral utilisé dans la prévention de la diarrhée causée par le choléra et une souche particulière de bactérie productrice de toxine sensible à la chaleur (appelée *Escherichia coli* entérotoxigène producteur de toxine thermolabile [ETEC-TL]).

DUKORAL® aide à protéger les personnes qui se rendent dans une région où il existe un risque de diarrhée causée par le choléra et/ou par ETEC producteur de TL. Ce vaccin peut être administré aux adultes et aux enfants de 2 ans ou plus.

Comment DUKORAL® agit-il?

Avec la prise de DUKORAL®, votre organisme aura une réaction d'autoprotection contre la diarrhée causée par le choléra et par ETEC producteur de TL. Il va fabriquer des substances appelées *anticorps*, qui lutteront contre les bactéries cholériques et ETEC productrices de TL, ainsi que contre leurs toxines qui causent la diarrhée. Ainsi, lorsque la personne vaccinée entrera en contact avec des bactéries cholériques ou ETEC productrices de TL, l'organisme sera généralement prêt à les détruire.

Il faut habituellement attendre 1 semaine après la prise de toutes les doses de vaccin pour être protégé contre la diarrhée causée par le choléra ou par ETEC producteur de TL. La plupart des personnes qui prennent ce vaccin produiront suffisamment d'anticorps pour les protéger contre la diarrhée due à ETEC producteur de TL ou au choléra. Toutefois, comme avec tous les vaccins, il est impossible de garantir une protection à 100 %.

Quels sont les ingrédients dans DUKORAL®?

Ingrédients médicinaux :

Contenu de chaque fiole unidose de vaccin DUKORAL® :

V. cholerae O1 de souche classique Inaba, inactivé par la chaleur

V. cholerae O1 de souche Inaba El Tor, inactivé par le formol

V. cholerae O1 de souche classique Ogawa, inactivé par la chaleur

V. cholerae O1 de souche classique Ogawa, inactivé par le formol sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (TCBr)

Ingrédients non médicinaux :

Contenu de chaque fiole unidose de vaccin DUKORAL® : Chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate de sodium dibasique, phosphate de sodium monobasique.

Contenu de chaque sachet de poudre effervescente (bicarbonate de soude) : Acide citrique, arôme de framboise, bicarbonate de soude, carbonate de sodium, citrate de sodium, saccharine sodique.

Chaque dose de DUKORAL® contient environ 1,1 g de sodium.

DUKORAL® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

DUKORAL® est un vaccin liquide qui doit être avalé (pris par voie orale) après avoir mélangé le contenu d'une fiole de vaccin DUKORAL® à une solution tampon (mélange de poudre effervescente et d'eau). DUKORAL® est fourni en boîtes contenant une ou deux doses.

Le vaccin (fiole de vaccin DUKORAL®) se présente sous forme d'une petite quantité de suspension blanchâtre contenue dans une fiole unidose en verre.

Chaque fiole de vaccin DUKORAL® est fournie avec un sachet blanc contenant une poudre effervescente blanche de bicarbonate de soude, qui a l'aspect d'une poudre blanche. Pour préparer la solution tampon, dissoudre la poudre effervescente dans un verre d'eau (150 mL ou environ 5 oz) - n'utiliser aucun autre liquide. Le contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® doit ensuite être mélangé à cette solution tampon. Une fois mélangé, le vaccin a un goût de framboise.

Ne prenez pas DUKORAL® si :

- vous êtes allergique à l'un des composants du vaccin ou au formaldéhyde;
- l'enfant que l'on prévoit vacciner est allergique à l'un des composants du vaccin ou au formaldéhyde, DUKORAL® ne doit pas lui être administré;
- la personne que l'on prévoit vacciner présente une fièvre ou une affection gastro-intestinale aiguë (p. ex., la diarrhée). Il convient d'attendre que son état de santé s'améliore avant d'administrer le vaccin. Consultez un médecin, une infirmière ou un pharmacien pour plus de précisions.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DUKORAL®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- **Maladie du système immunitaire ou prise d'un traitement affectant le système immunitaire.** Le niveau de protection conféré par le vaccin peut être plus faible que chez les personnes ayant un système immunitaire sain.

- **Allergie à un composant quelconque du vaccin, à son contenant ou au formaldéhyde.**
- **Affection gastro-intestinale aiguë (p. ex., diarrhée) ou fièvre élevée.** Vous devrez peut-être attendre d'être guéri pour prendre DUKORAL®. En revanche, si vous n'avez qu'une maladie bénigne, comme un rhume, vous pourrez peut-être prendre le vaccin.
- **Grossesse.** DUKORAL® n'est pas recommandé pendant la grossesse. Le médecin vous décrira les risques éventuels et les avantages de la prise de DUKORAL® pendant la grossesse.

Autres mises en garde à connaître :

DUKORAL® prévient la diarrhée causée par le choléra et par ETEC producteur de TL. Il ne prévient pas les diarrhées dues à d'autres microorganismes. Les voyageurs doivent toujours se montrer prudents au moment de choisir leurs aliments et doivent les laver, les peler ou les cuire eux-mêmes, dans la mesure du possible. Ils doivent également boire de l'eau bouillie ou en bouteille et si possible, se laver les mains avant de manger et après avoir été aux toilettes.

Comme pour tout vaccin, l'immunisation par DUKORAL® peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DUKORAL® :

Ne pas manger, boire ou prendre un autre médicament 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® mélangé avec la solution tampon). La consommation d'aliments ou de boissons pendant cette période peut empêcher le vaccin d'agir.

Comment prendre DUKORAL® :

Informations importantes concernant la prise de DUKORAL® :

Il faut prendre le vaccin (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL®) après l'avoir mélangé à une solution tampon (mélange de poudre effervescente et d'eau) afin de le protéger de l'acidité gastrique. N'utiliser que de l'eau fraîche pour mélanger le vaccin. N'utiliser aucun autre liquide.

Ne pas manger ni boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® mélangé avec la solution tampon).

Ne pas prendre d'autres médicaments par voie orale (par la bouche) 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® mélangé avec la solution tampon). La vaccination ne sera pas efficace si vous buvez seulement le contenu de la fiole de vaccin DUKORAL®; **vous devez boire le liquide obtenu en mélangeant le contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® avec la solution tampon.** Suivez les instructions ci-dessous afin de faire le mélange correctement. Il est important de respecter ces instructions afin de garantir l'efficacité du vaccin.

Comment préparer DUKORAL® :

Réunir les deux ingrédients suivants : poudre effervescente (bicarbonate de soude) dans le sachet blanc et fiole contenant le vaccin DUKORAL®.



Étape 1. Préparer la solution tampon

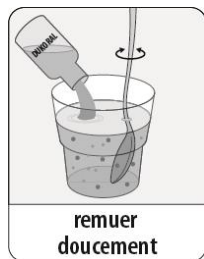
Ouvrir le sachet blanc contenant la poudre effervescente (bicarbonate de soude) et en verser le contenu dans 150 mL (env. 5 oz) d'eau fraîche. Remuer délicatement avec une cuillère pour dissoudre. **N'utiliser aucun autre liquide.**

Enfants de 2 à 6 ans : jeter la moitié du mélange obtenu avant de passer à l'étape 2 (garder 75 mL, env. 2,5 oz).



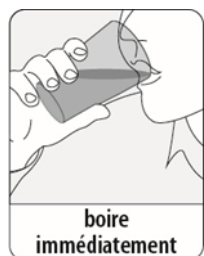
Étape 2. Agiter la fiole de vaccin DUKORAL®

Bien mélanger en agitant la fiole de vaccin DUKORAL® (1 fiole = 1 dose).



Étape 3. Mélanger le vaccin avec la solution tampon

Verser le contenu d'une fiole de vaccin DUKORAL® (étape 2) dans le verre de solution tampon (étape 1). Remuer délicatement avec une cuillère pour mélanger.



Étape 4. Boire tout le mélange vaccinal immédiatement.

Boire immédiatement le contenu du verre (étape 3). Le mélange doit être bu dans les 2 heures suivant sa préparation. Si le mélange n'est pas bu immédiatement, il faut le conserver à la température ambiante.

IMPORTANT : Ne pas manger, boire de liquide (y compris de l'eau) ou prendre d'autre médicament 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin.

Le médecin ou le pharmacien vous dira comment prendre ce vaccin. **Suivez attentivement leurs directives. Si vous ne comprenez pas les instructions, demandez conseil à un médecin, une infirmière ou un pharmacien.**

Dose habituelle :

- **PROTECTION CONTRE LE CHOLÉRA :**

Schéma de primovaccination des adultes et des enfants de 6 ans ou plus : Prendre 2 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de

6 semaines). Prendre la deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le voyage. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé. La protection contre le choléra dure environ 2 ans. Si vous attendez plus de 6 semaines entre les deux premières doses, vous devrez recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans : Si la dernière dose de vaccin a été prise entre 2 et 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel renouvellera la protection. En revanche, si plus de 5 ans se sont écoulés depuis la dernière dose, vous devrez de nouveau être vacciné selon le schéma complet de primovaccination (2 doses).

Schéma de primovaccination des enfants de 2 à 6 ans : Donner 3 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines) et terminer au moins 1 semaine avant le voyage.

Donner la première dose au moins 3 semaines avant le voyage, la deuxième dose 1 semaine plus tard et la troisième dose au moins 1 semaine après avoir donné la deuxième dose. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé. La protection contre le choléra dure environ 6 mois. Si plus de 6 semaines s'écoulent entre 2 doses, l'enfant devra recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel pour les enfants de 2 à 6 ans : Si l'enfant a reçu sa dernière dose de vaccin 6 mois à 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel renouvellera sa protection. Si plus de 5 ans se sont écoulés depuis la dernière dose, il est recommandé que l'enfant soit revacciné selon le schéma complet de primovaccination (3 doses).

- **PROTECTION CONTRE LA DIARRHÉE CAUSÉE PAR ETEC PRODUCTEUR DE TL :**

Schéma de primovaccination des adultes et des enfants de 2 ans ou plus : Prendre 2 doses par voie orale (par la bouche) à au moins 1 semaine d'intervalle (jusqu'à un maximum de 6 semaines). Prendre la première dose au plus tard 2 semaines avant le départ en voyage. Prendre la deuxième dose au moins 1 semaine après la première dose, et au moins 1 semaine avant le voyage. Il faut attendre environ 1 semaine après la prise de la dernière dose pour commencer à être protégé.

La protection contre la diarrhée causée par ETEC producteur de TL commence 1 semaine après la prise de la deuxième dose et dure environ 3 mois. Si vous attendez plus de 6 semaines entre les deux premières doses, vous devrez recommencer la vaccination du départ et reprendre une première dose.

Rappel : Si la dernière dose de vaccin a été prise entre 3 mois et 5 ans auparavant, 1 seule dose de rappel renouvellera la protection. En revanche, si plus de 5 ans se sont écoulés depuis la dernière dose, vous devrez de nouveau être vacciné selon le schéma complet de primovaccination (2 doses).

Surdosage

Si vous prenez une quantité supérieure à la dose recommandée, il est possible que vous présentiez certains des effets secondaires énumérés ci-dessous.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DUKORAL[®], communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Vous pouvez prendre la deuxième dose de DUKORAL[®] jusqu'à 6 semaines après la première dose (les enfants de 2 à 6 ans doivent prendre 3 doses pour être protégés contre le choléra).

En cas d'omission de la deuxième (ou de la troisième) dose, celle-ci pourra être prise n'importe quand au cours des 6 semaines suivant la dernière dose prise. Ne pas manger ni boire 1 heure avant et 1 heure après la prise du vaccin (contenu de la fiole de vaccin DUKORAL[®] mélangé avec la solution tampon).

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DUKORAL[®]?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DUKORAL[®]. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Un vaccin, comme tout médicament, peut provoquer de graves problèmes, tels que des réactions allergiques graves. Le risque que DUKORAL[®] provoque des effets secondaires importants est extrêmement faible. Les faibles risques associés à DUKORAL[®] sont nettement inférieurs à ceux que courent les personnes qui contractent les maladies que ce vaccin prévient.

Si vous ne vous sentez pas bien après l'administration de DUKORAL[®], informez-en un médecin, une infirmière ou un pharmacien dès que possible.

Les effets secondaires de DUKORAL[®] sont habituellement bénins. Les plus fréquents sont des problèmes gastro-intestinaux, tels que douleur abdominale, diarrhée, nausées ou vomissements. Il se peut que certaines personnes prenant DUKORAL[®] se sentent fiévreuses. Des effets indésirables potentiellement graves (p. ex., déshydratation, essoufflement) sont extrêmement rares.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

À l'intention du grand public

Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Valneva Canada ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

À l'intention des professionnels de la santé

Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Conserver les fioles de vaccin DUKORAL® au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 à 46 °F). NE PAS CONGELER DUKORAL®. La congélation détruit le vaccin.

La fiole de vaccin DUKORAL® peut être conservé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 28 jours. Cependant, cette affirmation ne constitue pas une recommandation d'entreposage.

Après avoir mélangé le contenu de la fiole de vaccin DUKORAL® avec la solution tampon, il faut prendre le vaccin reconstitué dans les 2 heures qui suivent.

Ne pas utiliser le vaccin après la date de péremption. **Ne pas prendre DUKORAL® après la date de péremption imprimée sur la boîte.**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

Pour en savoir davantage au sujet de DUKORAL® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.valneva.ca), ou peut être obtenu en communiquant avec le service d'Information médicale de Valneva Canada Inc., au 1 855 356-0831. Heures d'ouverture des bureaux : de 9 h à 17 h (heure de l'Est), du lundi au vendredi.

Le présent dépliant a été rédigé par Valneva Sweden, AB.

Dernière révision : 15 décembre 2021