

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Typhoral L

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält mindestens 2×10^9 Lebendzellen von *Salmonella enterica* Serotyp Typhi (Abk. S. Typhi) des Stammes Ty21a.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose, Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapseln.

Die Kapseln sind zweifarbig: weiß und lachsrot.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Typhoral L ist zur aktiven oralen Immunisierung gegen einen durch *Salmonella enterica* Serotyp Typhi (S. Typhi) verursachten Typhus bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren indiziert.

Die Anwendung dieses Impfstoffs muss in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Am 1., 3. und 5. Tag wird jeweils 1 Kapsel Typhoral L eingenommen.

Ein vollständiger Impfschutz wird durch die oben beschriebene Einnahme von drei Kapseln erreicht. Eine optimale Immunantwort kann nur erreicht werden, wenn das Impfschema vollständig eingehalten wird.

Der Schutz vor Typhus beginnt etwa sieben bis zehn Tage nach Einnahme der dritten Impfstoffdosis. Der komplette Impfzyklus sollte mindestens eine Woche vor der Reise in ein Gebiet, in dem Typhus endemisch vorkommt, abgeschlossen sein.

Auffrischungsimpfung

Für alle Personen wird drei Jahre nach der letzten Impfung eine Auffrischungsimpfung empfohlen.

Die Auffrischungsimpfung besteht, wie die Erstimpfung, in der Einnahme von drei Kapseln an den Tagen 1, 3 und 5.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern ist die gleiche wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter fünf Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Eine Kapsel Typhoral L wird mit kaltem oder lauwarmem Wasser (Temperatur nicht über 37 °C) auf nüchternen Magen und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen. Der Impfstoff darf nicht zerkaut werden und muss nach der Einnahme so schnell wie möglich im Ganzen heruntergeschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Allergische Reaktion bei einer früheren Einnahme des Produkts.

Angeborene oder erworbene Immundefizienz (einschließlich Patienten unter Immunsuppressiva oder Antimitotika).

Akute fiebrige Erkrankung oder akute gastrointestinale Erkrankung. Die Impfung sollte in diesen Fällen bis zum Eintritt der Besserung verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Typhoral L bietet keinen 100%igen Schutz gegen Typhus. Geimpfte Personen sollten die Hygieneempfehlungen in Bezug auf den Verzehr von Nahrungsmitteln und Wasser in Typhusgebieten einhalten und Vorsicht walten lassen.

Die Kapseln enthalten Lactose und Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption, Fructose-Intoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten diesen Impfstoff nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während sowie mindestens drei Tage vor und nach einer Behandlung mit Antibiotika oder antibakteriellen Sulfonamiden sollte Typhoral L wegen möglicher Wachstumshemmung der Impfkeime und einer potenziellen Abschwächung der Immunantwort nicht angewendet werden. Bei Antibiotika mit Langzeitwirkung (z. B. Azithromycin) sollte die Einhaltung eines längeren zeitlichen Abstands in Betracht gezogen werden.

Kombination mit Malaria-Prophylaxe

Bei einer notwendigen Malaria-Prophylaxe wird empfohlen, die Impfung mit Typhoral L vor der Malaria-Prophylaxe abzuschließen. In diesem Fall sollte zwischen der letzten Dosis von Typhoral L und dem Beginn der Malaria-Prophylaxe ein Intervall von mindestens drei Tagen eingehalten werden.

Typhoral L kann gleichzeitig mit Gelbfieberimpfstoff, dem Cholera-Impfstoff CVD 103-HgR und oralem Polio-Impfstoff angewendet werden. Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen Typhoral L und anderen attenuierten Lebendimpfstoffen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Typhoral L durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Typhoral L bei Verabreichung während der Schwangerschaft Schäden für den Fötus verursacht oder die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen kann. Typhoral L sollte während der Schwangerschaft nur eingenommen werden, wenn es eindeutig nötig ist, wie z. B. in Fällen eines erhöhten Infektionsrisikos.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Typhoral L bei stillenden Frauen vor. Da S. Typhi Ty21a nicht systemisch resorbiert wird, geht es vermutlich nicht in die Muttermilch über. Typhoral L sollte während der Stillzeit nur eingenommen werden, wenn es eindeutig nötig ist, wie z. B. in Fällen eines erhöhten Infektionsrisikos.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Typhoral L die Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen können jedoch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In den klinischen Studien wurden über 1,4 Millionen Kapseln Typhoral L verabreicht. Die Anzahl der seit der ersten Zulassung verteilten Dosen liegt über 100 Millionen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerz, Übelkeit, Kopfschmerz, Fieber, Diarrhö, Erbrechen und Hautausschlag. In der Mehrzahl handelte es sich um leichte Nebenwirkungen. Es wurde ein einzelner Fall eines nicht tödlichen anaphylaktischen Schocks berichtet, der als allergische Reaktion auf den Impfstoff betrachtet wurde.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird nach folgendem Klassifikationsschema angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In den klinischen Studien traten die folgenden Nebenwirkungen auf:

Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerz	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fieber	Häufig

Die folgenden nach der Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen wurden berichtet:

Nebenwirkungen*
Erkrankungen des Immunsystems
Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion inklusive Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems
Parästhesie, Schwindelgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Flatulenz, Bauch aufgetrieben
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Dermatitis, Pruritus, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Asthenie, Unwohlsein, Ermüdung, Schüttelfrost, grippeartige Erkrankung

* Da es sich bei diesen Reaktionen um Spontanmeldungen handelt, die nach der Markteinführung aus einer Population unbekannter Größe berichtet wurden, kann ihre Häufigkeit nicht bestimmt werden. Daher gilt die Häufigkeit dieser Reaktionen als „nicht bekannt“.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wird die gleiche Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen erwartet wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt vereinzelte Berichte zu Überdosierungen, d.h. gleichzeitiger Einnahme von zwei oder mehr Kapseln. Die berichteten Symptome unterschieden sich nicht von den bei der empfohlenen Dosierung beobachteten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterielle Impfstoffe, ATC-Code: J07AP01

Wirkmechanismus

Im Gegensatz zu virulenten *S. Typhi*-Stämmen, die eine systemische Erkrankung verursachen können, ist der Impfstamm Ty21a attenuiert, da ihm das Vi-Kapsel-Polysaccharid als Virulenzfaktor fehlt und der Stamm zudem eine *galE*-Mutation aufweist, die irreversible Veränderungen in der Biosynthese der Zellwand verursacht. Die *galE*-Mutation begrenzt die Replikation *in vivo* infolge einer Akkumulation toxischer Metaboliten, die zur Auflösung der Bakterienzelle führt. Der Impfstamm Ty21a bleibt somit lokal im Darm und kann nach Einnahme der üblichen Dosis weder systemisch noch im Stuhl nachgewiesen werden. Der Impfstamm Ty21a löst lokal sowie systemisch eine humorale und zelluläre Immunität aus. Im Einzelnen induziert Ty21a gegen das O-Antigen von *Salmonella* gerichtete IgA-Antikörper sowie Antikörper sezernierende Zellen (ASCs) und polyfunktionelle CD4+ und CD8+ T-Zellen, die einen Darm-Homing-Phänotyp aufweisen. IgA- und CD8+-Reaktionen können bis zu 2 Jahre nach einer Impfung mit Ty21a im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden. Mit US-amerikanischen Probanden wurde eine nicht placebokontrollierte Provokationsstudie mit einer frühen Arzneimittelform und einem frühen Dosierungsschema von Ty21a durchgeführt, in der nach der Impfung eine 87%ige Schutzwirkung gegen virulenten *S. Typhi* gezeigt werden konnte.

Eine klinische Schutzwirkung gegen andere Typhus verursachende Agenzien einschließlich *S. Paratyphi* wurde in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien nicht gezeigt.

In einer Feldstudie stellte sich die Schutzwirkung des Dosierungsschemas mit drei alle zwei Tage verabreichten Dosen magensaftresistenter Kapseln wie folgt dar: 71 % (95 % KI 35 %–87 %) im ersten Jahr nach der Impfung, 67 % (95 % KI 47 %–79 %) über drei Jahre und 62 % (95 % KI 48 %–73 %) über sieben Jahre der Nachuntersuchungen.

Eine vollständige Impfung umfasst die Einnahme von drei Kapseln an den Tagen 1, 3 und 5. Eine optimale Immunantwort kann nur erreicht werden, wenn das Impfschema vollständig eingehalten wird. Bei den Nachuntersuchungen über zwei Jahre ergaben 2 Dosen eine Wirkung von 59 % (95 % KI 41 %–71 %), und 1 Dosis eine Wirksamkeit von 29 % (95 % KI 4 %–47 %).

Studien zur Auffrischungsimpfung bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass die durch die Erstimpfung bewirkte lokale humorale und zellvermittelte Immunität mindestens drei Jahre anhält. Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar, da kein immunologisches Korrelat für die Schutzwirkung existiert. In einer Studie, die in einem Typhus-Endemiegebiet durchgeführt wurde, konnte sieben Jahre nach der Impfung eine Protektionsrate von 62 % (95 % KI 48 %–73 %) gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Typhoral L sind keine präklinischen Daten zur Sicherheit verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Das Präparat enthält die folgenden sonstigen Bestandteile:

Sucrose
Ascorbinsäure (E 300)
Caseinsäure-Hydrolysat
Wasserfreie Lactose
Magnesiumstearat (E 470)

Kapselhülle:

Gelatine
Titanioxid (E 171)
Erythrosin (E 127)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Kapselüberzug:

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat
Ethylenglykol
Diethylphthalat

Der Impfstoff enthält außerdem inaktive *Salmonella Typhi* Ty21a.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Bliester im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelkarton mit 1 Blisterpackung. Jede Blisterpackung enthält drei Kapseln. Packungsgröße: 3 Dosen. Die Blisterpackung besteht aus Kunststoff-Folie (PVC/PE/PVDC) und Aluminiumfolie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Emergent Netherlands B. V., Strawinskylaan 411, 1077XX Amsterdam, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11927.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.08.2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt