

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUKORAL, Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Cholera-Impfstoff (inaktiviert, zum Einnehmen)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis der Impfstoff-Suspension (3 ml) enthält:

- Insgesamt 1×10^{11} Bakterien der folgenden Stämme:

Vibrio cholerae O1 Inaba, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert)
 25×10^9 Bakterien*

Vibrio cholerae O1 Inaba, El Tor-Biotyp (formalininaktiviert)
 25×10^9 Bakterien*

Vibrio cholerae O1 Ogawa, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert)
 25×10^9 Bakterien*

Vibrio cholerae O1 Ogawa, klassischer Biotyp (formalininaktiviert)
 25×10^9 Bakterien*

- Rekombinante Cholera-Toxin B Untereinheit (rCTB) 1 mg (hergestellt in *V. cholerae* O1 Inaba, klassischer Biotyp Stamm 213.)

* Bakterienzählung vor der Inaktivierung.

Sonstige Bestandteile:

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat 1,7 mg, Dinatriumphosphat-Dihydrat 9,4 mg, Natriumchlorid 26 mg, Natriumhydrogencarbonat 3600 mg, Natriumcarbonat, wasserfrei 400 mg, Saccharinnatrium 30 mg, Natriumcitrat 6 mg.

Eine Dosis enthält etwa 1,1 g Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Die Suspension wird in einer Durchstechflasche dargeboten und ist weißlich. Das Brausegranulat wird in Beuteln dargeboten und ist weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DUKORAL ist zur aktiven Immunisierung gegen die durch *Vibrio cholerae* Serogruppe O1 verursachten Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren, die in endemische/epidemische Gebiete reisen wollen, angezeigt.

Die Anwendung von DUKORAL sollte auf der Grundlage der offiziellen Empfehlungen erfolgen, wobei die epidemiologische Variabilität sowie das Risiko einer Erkrankung in unterschiedlichen geografischen Regionen und bei unterschiedlichen Reisebedingungen zu berücksichtigen ist.

DUKORAL ersetzt nicht die üblichen Schutzmaßnahmen. Beim Auftreten von Diarrhöe sind Maßnahmen zur Rehydratation einzuhalten.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Grundimmunisierung

Das Standardverfahren zur DUKORAL-Erstimpfung gegen Cholera besteht bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren aus 2 Dosen. Kinder von 2 bis 6 Jahren sollten 3 Dosen erhalten. Die Dosen sind in Abständen von mindestens einer Woche zu verabreichen. Wenn zwischen den Dosierungen mehr als 6 Wochen liegen, muss die Grundimmunisierung von vorn begonnen werden.

Die Immunisierung sollte mindestens 1 Woche vor einer potenziellen Exposition mit *V. cholerae* O1 abgeschlossen sein.

Auffrischungsimpfung

Um einen kontinuierlichen Schutz gegen Cholera zu erreichen, wird für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren eine einzelne Auffrischungsimpfung innerhalb von 2 Jahren, und für Kinder von 2 bis 6 Jahren eine Auffrischung nach 6 Monaten empfohlen. Zu wiederholten Auffrischungsdosen wurden keine Daten hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit erstellt. Die immunologischen Daten legen jedoch nahe, dass nach einem Zeitraum von maximal 2 Jahren seit der letzten Impfung eine einzelne Auffrischungsimpfung gegeben werden sollte. Wenn die letzte Impfung mehr als 2 Jahre zurück liegt, sollte das Erstimpfungsverfahren wiederholt werden.

Kinder unter 2 Jahren

In Sicherheits- und Immunogenitätsstudien ist DUKORAL Kindern zwischen 1 und 2 Jahren verabreicht worden, die Wirksamkeit des Schutzes ist in dieser Altersgruppe jedoch nicht untersucht worden. Daher wird nicht empfohlen, DUKORAL an Kinder unter 2 Jahren zu verabreichen.

Ältere Patienten

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Schutzwirkung des Impfstoffs bei Patienten im Alter von 65 und mehr Jahren vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist zum Einnehmen vorgesehen. Vor der Einnahme muss die Impfstoff-Suspension mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung gemischt werden. Das Natriumhydrogencarbonat hat die Form eines Brausegranulats, das in einem Glas kaltem Wasser (etwa 150 ml) aufgelöst werden muss. Die Impfstoff-Suspension muss anschließend mit der Natriumhydrogencarbonat-Lösung gemischt und innerhalb von 2 Stunden getrunken werden. 1 Stunde vor und nach der Impfung sollte auf den Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken verzichtet werden. Auch die Einnahme von anderen Arzneimitteln sollte 1 Stunde vor und nach der Einnahme von DUKORAL vermieden werden.

Kinder von 2 bis 6 Jahren: Die Hälfte der Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird verworfen, und die restliche Menge (etwa 75 ml) wird mit dem gesamten Inhalt der Impfstoff-Durchstechflasche gemischt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber den arzneilich wirksamen Bestandteilen, einem der Hilfsstoffe oder gegen Formaldehyd.

Die Verabreichung von DUKORAL sollte bei Personen mit akuter Magen-Darmerkrankung oder fieberiger Erkrankung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über die Schutzwirksamkeit von DUKORAL gegen Cholera nach der Verabreichung von Auffrischungsdosen sind keine klinischen Daten verfügbar.

DUKORAL verleiht einen speziellen Schutz gegen *Vibrio cholerae* Serogruppe O1. Die Immunisierung schützt nicht gegen *V. cholerae* Serogruppe O139 oder andere *Vibrio*-Spezies.

Über Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffs bei HIV-infizierten Personen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Schutzwirksamkeit des Impfstoffs wurde nicht untersucht. Die Immunisierung von HIV-infizierten Personen könnte zu vorübergehender Zunahme der Virenmenge führen. Bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung induziert DUKORAL möglicherweise keine hinreichend schützenden Antikörperspiegel. Bei einer Wirksamkeitsstudie an einer Population mit hoher HIV-Häufigkeit ergab sich jedoch der gleiche Schutz wie bei anderen Populationen.

Bei geimpften Personen mit endogener oder iatrogenen Immunsuppression kann die Antikörperreaktion unzureichend sein.

Beim Herstellungsprozess wird Formaldehyd verwendet, und Spuren davon können im Endprodukt vorhanden sein. Bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Formaldehyd ist daher Vorsicht geboten.

DUKORAL enthält etwa 1,1 g Natrium pro Dosis. Patienten, die eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen, sollten dies berücksichtigen.

Der Impfstoff bietet keinen vollständigen Schutz, und es ist wichtig, die Standard-schutzmaßnahmen zur Vermeidung von Cholera einzuhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Impfstoff ist in saurem Milieu labil. Nahrungsmittel und/oder Getränke erhöhen die Säureproduktion im Magen, und die Wirkung des Impfstoffs kann dadurch beeinträchtigt werden. Deshalb sollten 1 Stunde vor bis zu 1 Stunde nach der Impfung keine Nahrungsmittel und Getränke verzehrt werden.

Die orale Verabreichung anderer Impfstoffe und Arzneimittel sollte 1 Stunde vor bis zu 1 Stunde nach der Impfung vermieden werden.

Die Zwischenergebnisse aus einer klinischen Studie mit einer begrenzten Anzahl von Probanden zeigten keinerlei Wechselwirkung mit der Antikörperreaktion auf DUKORAL, wenn ein oraler Lebendimpfstoff (Enterokapseln) gegen Typhus zusammen mit DUKORAL gegeben wurde. Die Immunantwort auf Typhus-Lebendimpfstoff wurde in dieser Studie nicht untersucht. Ebenso

wurde ein Gelbfieberimpfstoff zusammen mit DUKORAL gegeben, und es wurde keine Wechselwirkung mit der Immunantwort auf den Gelbfieberimpfstoff beobachtet. Die Immunreaktionen auf DUKORAL wurden nicht untersucht. In den klinischen Studien wurden keine weiteren Impfstoffe/Arzneimittel, einschließlich oralem Polio-Impfstoff und Malariamitteln, zusammen mit DUKORAL gegeben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Tierdaten zur Reproduktionstoxizität vor. Nach einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiken kann der Impfstoff während der Schwangerschaft sowie an stillende Frauen verabreicht werden, obwohl keine spezifischen klinischen Studien zu dieser Personengruppe durchgeführt worden sind.

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

Es liegen keine Beweise für Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von DUKORAL wurde in klinischen Studien, die in endemischen und nicht-endemischen Ländern für Cholera und hitzelabiles Enterotoxin produzierende (LT) enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC) durchgeführt wurden, an Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren geprüft. Über 94.000 Dosen DUKORAL wurden während der klinischen Studien verabreicht. Die Einschätzung der Sicherheit variierte in den einzelnen Studien hinsichtlich des Überwachungsmodus, der Definition der Symptome und der Follow-up-Zeit. In der Mehrzahl der Studien wurden die Nebenwirkungen durch passive Überwachung eingeschätzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Symptome einschließlich Bauchschmerzen, Diarrhöe, lockerem Stuhl, Übelkeit und Erbrechen, traten in den Impfstoff- und Placebo-Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Häufigkeitsklassifikation: 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten Kein oder wenig Appetit
Sehr selten Dehydratation

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich Kopfschmerzen
Selten Schwindel
Sehr selten Schläfrigkeit, Insomnie, Ohnmacht, verminderter Geschmackssinn

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten Respiratorische Symptome (einschließlich Rhinitis und Husten)

Studienort	Jahr	Dosierungsverordnung	Anzahl (Altersgruppe)	Überwachung nach Behandlung
Cholera				
Bangladesh	1985–88	3 Dosen in Abständen von 6 Wochen	89.152 (2–65 Jahre)	6 Monate – 5 Jahre
Peru, Militär	1994	2 Dosen in Abständen von 7–11 Tagen	1.563 (18–65 Jahre)	5 Monate
Peru, Pampas	1993–95	2 Dosen in Abständen von 2 Wochen, mit Auffrischung nach 1 Jahr	21.924 (2–65 Jahre)	2 Jahre

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich Diarrhöe, Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Magen-/Bauchgeräusche (Gase), Bauchbeschwerden
Selten Erbrechen, Übelkeit
Sehr selten Wundgefühl im Rachen, Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten Schwitzen, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten Gelenkschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten Fieber, Unwohlsein
Sehr selten Erschöpfung, Frösteln

Nebenwirkungen aus Beobachtungen nach dem Inverkehrbringen

Die anhand der Beobachtungen nach dem Inverkehrbringen berichteten zusätzlichen Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphadenitis

Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie

Gefäßerkrankungen: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe, vermehrtes Sputum

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Urtikaria, Angioödem, Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schmerzen, Erkältungssyndrom, Asthenie, Frösteln

4.9 Überdosierung

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über Überdosierungen vor. Die berichteten Nebenwirkungen stimmen mit den nach empfohlener Dosierung beobachteten Nebenwirkungen überein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterielle Impfstoffe, ATC-Code: J07AE 01

Wirkungsmechanismus

Der Impfstoff enthält abgetötete ganze *V. cholerae* O1 Bakterien und die rekombinant erzeugte nicht toxische B-Untereinheit

des Cholera-Toxins (CTB). Bakterienstämme des Inaba- und des Ogawa-Serotyps sowie des El Tor- und des klassischen Biotyps sind in dem Impfstoff enthalten. DUKORAL wird zusammen mit einer Bicarbonat-Pufferlösung eingenommen, welche die Antigene vor der Magensäure schützt. Der Impfstoff wirkt durch Induzieren von Antikörpern sowohl gegen die bakteriellen Komponenten als auch gegen CTB. Die antibakteriellen Antikörper im Darm verhindern, dass die Bakterien sich an die Darmwand anbinden, wodurch eine Besiedelung mit *V. cholerae* O1 verhindert wird. Die Antitoxin-Antikörper im Darm verhindern, dass sich das Cholera-Toxin an die Schleimhautoberfläche des Darms bindet und verhindern dadurch die durch das Toxin vermittelten Durchfallssymptome.

Das hitzelabile Toxin (LT) der enterotoxischen *E. coli* (ETEC) ist strukturell, funktionell und immunologisch dem CTB ähnlich. Es kommt dann zu einer immunologischen Kreuzreaktion der beiden Toxine.

Wirksamkeit gegen Cholera

Die Wirksamkeit gegen Cholera wurde in drei randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Doppelblindstudien geprüft, die in Bangladesh (endemische Region) und in Peru (nicht-endemische Region) durchgeführt wurden. Die Anzahl der beteiligten Patienten, die Dosierungsverordnungen und Überwachungszeiträume nach der Behandlung sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Siehe obenstehende Tabelle

In der Feldstudie in Bangladesh betrug die Schutzwirksamkeit von DUKORAL in der Gesamtpopulation in den ersten 6 Monaten Beobachtung nach der Behandlung 85% (95%KI: 56, 95, Analyse gemäß Prüfplan). Die Dauer des Impfstoffschutzes variierte je nach Alter und betrug bei Kindern 6 Monate und bei Erwachsenen 2 Jahre (siehe Tabelle unten). Eine Forschungsanalyse legte den Schluss nahe, dass bei Erwachsenen 2 Impfstoffdosen ebenso wirksam waren wie 3 Dosen.

Tabelle: Schutzwirksamkeit gegen Cholera in der Bangladesh-Studie (Analyse gemäß Prüfplan)

	Schutzwirksamkeit, % (95%o KI)	
	Erwachsene und Kinder > 6 Jahre	Kinder 2–6 Jahre
6 Monate	76 (30, 92)	100
1. Jahr	76 (60, 85)	44 (10, 65)
2. Jahr	60 (36, 76)	33 (–23, 64)

In der zweiten Studie, die in Peru an Militärrekruten durchgeführt wurde, betrug die kurzfristige Schutzwirksamkeit gegen Cholera nach 2 Impfstoffdosen 85% (95%oKI: 36, 97, Analyse gemäß Prüfplan). In der dritten Studie, einer ebenfalls in Peru durchgeführten Feldstudie, konnte während des ersten Jahres keine Schutzwirksamkeit gegen Cholera gezeigt werden. Nach einer Auffrischungsimpfung, die 10–12 Monate nach der Grundimmunisierung gegeben wurde, betrug die Schutzwirksamkeit während des zweiten Jahres 60,5% (95%oKI: 28,79).

Die Schutzwirksamkeit von DUKORAL gegen Cholera nach wiederholter Auffrischungsimpfung ist nicht untersucht worden.

Immunogenität

Es wurden keine eindeutigen immunologischen Korrelate des Schutzes gegen Cholera nach einer Schluckimpfung identifiziert. Es besteht eine schwache Korrelation zwischen den Serum-Antikörperreaktionen, einschließlich einer vibrioziden Antikörperreaktion, und dem Schutz. Lokal erzeugte sekretorische IgA-Antikörper im Darm vermitteln wahrscheinlich den Immunschutz.

Der Impfstoff induzierte bei 70–100% der geimpften Personen Ig-A-Antitoxin-Reaktionen im Darm. Vibriozide Serum-Antikörper gegen die bakteriellen Komponenten wurden bei 35–55% der geimpften Personen und antitoxische Antikörper bei 78–87% der geimpften Personen beobachtet. Eine Auffrischungsimpfung löste eine anamnestiche Reaktion aus, die auf ein Immungedächtnis hinweist. Es wurde geschätzt, dass dieses immunologische Gedächtnis bei Erwachsenen mindestens 2 Jahre anhält.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit dem Impfstoff wurden keine präklinischen Tests zur Sicherheit durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Suspension:

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
 Dinatriumphosphat-Dihydrat
 Natriumchlorid
 Wasser für Injektionszwecke

Brausegranulat:

Natriumhydrogencarbonat
 Zitronensäure
 Natriumcarbonat, wasserfrei
 Saccharinnatrium
 Natriumcitrat
 Himbeeraroma

6.2 Inkompatibilitäten

DUKORAL darf nur mit dem mitgelieferten und in Wasser aufgelösten Brausegranulat gemischt werden. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nachdem das Brausegranulat in Wasser aufgelöst und die Impfstoff-Suspension hinzugefügt wurde, sollte die Mischung innerhalb von 2 Stunden getrunken werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
 Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Impfstoff-Suspension ist in einem Volumen von 3 ml in Durchstechflaschen (Glas des Typs I) mit einem Gummistopfen (Bromobutylgummi) und einem Schraubdeckel abgefüllt.

Das Brausegranulat ist in einer Menge von 5,6 g in Beutel abgefüllt, die innen mit Polyester/LD-Polyäthylen und außen mit Aluminium/LD-Polyäthylen beschichtet sind.

Jede Dosis des Impfstoffs wird mit einem Beutel des Brausegranulats geliefert.

Packungsgrößen: 1 × 1 Dosis, 2 × 1 Dosis,
 20 × 1 Dosis

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Brausegranulat muss in etwa 150 ml kaltem Wasser aufgelöst werden. Die Durchstechflasche mit dem Impfstoff muss geschüttelt werden. Die Impfstoff-Suspension muss dann zu der Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt und gut damit gemischt werden, bis eine farblose, leicht opaleszierende Lösung entsteht.

Kinder von 2 bis 6 Jahren: Die Hälfte der Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird verworfen, und der restliche Teil (etwa 75 ml) wird mit dem gesamten Inhalt der Impfstoff-Durchstechflasche gemischt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Crucell Sweden AB
 S-105 21 Stockholm
 Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/263/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 28. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 25. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

04/2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin