

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Typhoral® L

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel (= 1 Impfdosis) enthält:
Lebendkeime des *Salmonella enterica* serovar Typhi (Abk. *S. typhi*) des abgeschwächten Stammes Ty21a

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Typhoral L ist ein lyophilisierter, attenuierter Lebend-Impfstoff, der in magensaftresistenten Kapseln abgefüllt ist.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Orale, aktive Immunisierung gegen Typhus abdominalis für Erwachsene und Kinder ab dem 2. Lebensjahr

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

4.2.1 Dosierung

Zum Aufbau eines Impfschutzes ist die Einnahme von 3 Kapseln erforderlich.

Kinder ab dem 2. Lebensjahr und Erwachsene erhalten die gleiche Dosis:

Jeweils 1 Kapsel am 1., 3. und 5. Tag, jeweils mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen.

Wenn nicht alle 3 Kapseln eingenommen werden, ist der Impfschutz in Frage gestellt.

Auffrischimpfung

Das optimale Schema für die Wiederimpfung mit Typhoral L wurde nicht untersucht. Bei Reisen in Typhus-Gebiete wird eine jährliche Wiederholungsimpfung nach gleichem Schema empfohlen. Bei ständigem Aufenthalt in Typhus-Gebieten wird eine Wiederholungsimpfung im Abstand von 3 Jahren empfohlen.

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

4.2.2 Art der Anwendung

Zeitpunkt der Impfung

Die Impfung sollte mindestens 10 Tage vor Reisebeginn abgeschlossen sein.

Durchführung der Impfung

Die Kapseln sind mit kaltem oder lauwarmem Wasser (die Temperatur sollte die Körpertemperatur, d. h. 37 °C, nicht übersteigen), wie oben beschrieben, einzunehmen.

Der Schluckimpfstoff ist in magensaftresistenten Kapseln abgefüllt, die sich erst im Dünndarm auflösen, wo der Impfstoff seine Wirkung entfaltet. Die Kapseln müssen daher ganz geschluckt werden. Sie dürfen weder geöffnet eingenommen noch zerkaut werden.

Alle Impfungen sollen vom Arzt mit Chargen-Nr. und Bezeichnung des Impfstoffes (Handelsname) in den Internationalen Impfausweis eingetragen werden. Nur ein kom-

plett durchgeführtes Impfprogramm führt zu einem optimalen Impfschutz.

4.3 Gegenanzeigen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit akuten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollen nicht geimpft werden (Ausnahme: Impfung nach möglicher Ansteckung).

Banale Infekte – auch mit subfebrilen Temperaturen – sowie ein möglicher Kontakt des Impflings zu Personen mit ansteckenden Krankheiten sind keine Kontraindikationen.

Typhoral L ist kontraindiziert bei angeborener, erworbener oder therapiebedingter Immundefizienz, außerdem bei der gleichzeitigen Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten.

Eine mit Komplikationen verlaufende Impfung ist bis zur Klärung der Ursache eine Kontraindikation gegen eine nochmalige Impfung mit dem gleichen Impfstoff.

Typhoral L sollte bei Allergien gegen Bestandteile des Impfstoffes nicht verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Typhoral L ist bei Kindern vor dem 2. Lebensjahr nicht indiziert.

Reisende sollten alle notwendigen Maßnahmen treffen, um den Kontakt mit oder die Einnahme von Nahrung oder Wasser zu vermeiden, die möglicherweise mit *S. typhi* kontaminiert sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während akuter fieberhafter oder gastrointestinaler Erkrankungen sowie während und bis zu drei Tagen nach einer Antibiotika-Behandlung sollte Typhoral L wegen möglicher Wachstumshemmung der Impfkeime nicht eingenommen werden.

Eine Suppression der Immunantwort auf die Impfung bei gleichzeitiger Verwendung von Sulfonamiden oder Antibiotika ist möglich.

Kombination mit Malaria-Prophylaxe

Ist eine Malaria-Prophylaxe vorgesehen, so sollte im Allgemeinen zwischen der letzten Dosis von Typhoral L und dem Beginn der Malaria-Prophylaxe ein Intervall von mindestens drei Tagen eingehalten werden.

In einer klinischen Studie beeinflusste die Gabe von Chloroquin und Pyrimethamin/Sulfadoxin vor der Einnahme von Typhoral L die Immunantwort auf die Impfung allerdings nicht.

Ebenfalls in klinischen Studien, aber mit einer flüssigen Formulierung wurde durch die Gabe von Chloroquin, Mefloquin oder dem Kombinationspräparat Atovaquone/Proguanil vor der Einnahme gleichzeitig mit Orochol (Lebendimpfstoff zur oralen, aktiven Immunisierung gegen Cholera), beide in flüssiger Form, die Immunantwort auf *S. typhi* nicht beeinträchtigt.

Wurde bereits eine Prophylaxe mit anderen Antimalaria-Mitteln als Chloroquin, Mefloquin und den Kombinationspräparaten Pyrimethamin/Sulfadoxin oder Atovaquone/Pro-

guanil begonnen, so sollte das Antimalaria-Mittel drei Tage vor der Einnahme des Impfstammes *S. typhi* Ty21a abgesetzt werden.

Typhoral L sollte nicht in Kombination mit Laxantien gegeben werden.

Zeitabstände zu anderen Impfungen

Parenterale Impfstoffe (beispielsweise gegen Gelbfieber, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken) können gleichzeitig verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen weder tierexperimentelle Daten noch Untersuchungen aus klinischen Prüfungen zur Anwendung von Typhoral L in der Schwangerschaft vor. Es ist nicht bekannt, ob Typhoral L bei Gabe an Schwangere eine fötale Schädigung hervorrufen oder ob es die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann. Schwangere sollten nur bei strenger Indikationsstellung mit Typhoral L geimpft werden.

Es ist nicht bekannt, ob Typhoral L mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Da jedoch andere Salmonellen-Spezies nicht in die Muttermilch übertreten, sind nach einer Impfung während der Stillzeit keine negativen Auswirkungen auf das Kind zu erwarten.

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

Es bestehen keine Einschränkungen

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Über 1.4 Millionen Kapseln Typhoral L wurden in kontrollierten Studien verabreicht.

In klinischen Studien sind folgende unerwünschte Wirkungen gemeldet worden:

Erkrankungen des Gastrointestinal-Trakts

Häufig: Abdominalschmerzen, Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Diese gemeldeten Symptome klangen spontan innerhalb von wenigen Tagen ab. Es wurden keine unerwünschten schwerwiegenden systemischen Reaktionen gemeldet.

Erfahrungen aus der Postmarketing Beobachtung bestätigen, dass unerwünschte Wirkungen selten sind:

Zwischen 1991 und 2004 wurden über 122 Millionen Kapseln Typhoral L verkauft, was ca. 40 Millionen Immunisierungen entspricht. In diesem Zeitraum wurden 3.6 Fälle

von unerwünschten Wirkungen pro 100.000 Immunisierungen gemeldet. Es sind folgende unerwünschte Wirkungen spontan gemeldet worden:

Gastrointestinal-Trakt

Abdominalschmerzen, Übelkeit, Nausea, Erbrechen

Körper als Ganzes

Fieber

Nervensystem

Kopfschmerzen

Haut

Hautreaktionen wie Dermatitis, Exanthem, Pruritus, Urticaria

In Einzelfällen wurden folgende Symptome gemeldet:

Körper als Ganzes

Astenie, Malaise, Müdigkeit, Schüttelfrost

Nervensystem

Paraesthesien, Schwindel

Muskel/Gelenke

Arthralgien, Myalgien

In ganz seltenen Fällen wurde über allergische und anaphylaktische Reaktionen berichtet.

4.9 Überdosierung

Fünf bis acht Einzeldosen von Typhoral L mit $3-10 \times 10^{10}$ Keimen wurden 155 gesunden männlichen Erwachsenen verabreicht. Diese Dosierung war mindestens fünfmal so hoch wie die zur Zeit empfohlene Dosis. Es wurden keine nennenswerten Reaktionen wie Erbrechen, akute Bauchschmerzen oder Fieber beobachtet. In der empfohlenen Dosierung wird der Impfstamm *S. typhi* Ty21a nicht im Stuhl ausgeschieden. Klinische Studien an Freiwilligen zeigten allerdings, dass bei Überdosis die Möglichkeit einer Ausscheidung von *S. typhi* Ty21a im Stuhl erhöht ist.

Werden aus Versehen alle drei Dosen gleichzeitig eingenommen, so sind keine schwerwiegenden Folgen zu erwarten und keine Gegenmaßnahmen notwendig. Eine optimale Immunantwort ist aber in diesem Fall nicht gewährleistet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC Code: J07AP01

Die Schutzwirkung von Typhoral L ist unter den üblichen Expositionsbedingungen in den Reiseländern gut. In einer ägyptischen Feldstudie trat in der Impfgruppe im ersten Jahr nach der Impfung bei mehr als 16000 Probanden kein Typhusfall auf, während in einer Vergleichsgruppe Typhuserkrankungen in einer Häufigkeit auftraten, die den epidemiologischen Gegebenheiten in diesem Land entsprachen. Mehrere Feldstudien in Chile mit über 200.000 Probanden haben die Ergebnisse der ägyptischen Feldstudie bestätigt. Dabei wurde mit dem empfohlenen Impfschema eine Protektionsrate von 62 % (Typhoral L in Kapseln) – 79 % (Typhoral L als flüssige Formulierung) gegen Typhus abdominalis erzielt.

Virulente Stämme von *S. typhi* passieren nach der Einnahme die Säurebarriere des

Magens, besiedeln den Darm, durchdringen die Darmwand und gelangen in den Lymph- und Blutstrom, was zu Krankheitssymptomen führt. Ein möglicher Mechanismus zur Vorbeugung der Krankheit besteht in der Stimulation einer lokalen Immunantwort im Darm. Eine derartige lokale Immunantwort kann durch Einnahme des lebenden attenuierten *S. typhi* Ty21a-Stamms induziert werden, was zu einer abortiven Infektion führt.

S. typhi kann nur Krankheitssymptome und eine protektive Immunantwort auslösen, wenn die Bakterien ein vollständiges Lipopolysaccharid besitzen. *S. typhi* exprimiert die O9- und O12-Lipopolysaccharide. Das O12-Lipopolysaccharid ist ebenfalls auf den Oberflächen von den verwandten *S. enterica* serovar Paratyphi A und B vorhanden. Der Impfstamm *S. typhi* Ty21a kann wegen der vollständig fehlenden Aktivität des *gal* E-Gens nur noch in beschränktem Maß vollständige Lipopolysaccharide produzieren. Er synthetisiert jedoch, in Anwesenheit von niedrigen Galaktose-Konzentrationen, in ausreichender Menge Lipopolysaccharide, um eine protektive Immunantwort hervorzurufen. Immunologische Untersuchungen zeigten, dass der Impfstamm Ty21a lokal sowie systemisch eine humorale und zelluläre Immunantwort auslöst. Ein Überangebot an Galaktose führt vermutlich zur Anhäufung toxischer Metaboliten in der Bakterienzelle mit nachfolgender Lyse der Bakterien. Die Attenuierung und Sicherheit von Ty21a erklärt man mit der Kombination aus *gal* E-Mutation und Fehlen des Vi-Antigens; der Impfstamm bleibt somit lokal im Darm und kann nach der abortiven Vermehrung nach Einnahme der üblichen Dosis im Stuhl nicht mehr nachgewiesen werden. Der Attenuierungsmechanismus von Ty21a ist jedoch nicht vollständig bekannt.

Neben *S. typhi* verursachen die Serogruppen A, B, und C des verwandten *S. paratyphi* serovars dem Abdominaltyphus ähnliche Krankheitsbilder. *S. typhi* ist epidemiologisch der häufigste Stamm, gefolgt, je nach Weltregion, von *S. paratyphi* A oder B. Der Erreger von Paratyphus C kommt viel seltener vor. Der Typhoral L Impfstamm *S. typhi* Ty21a besitzt eine gemeinsame Oberflächenstruktur (O12) mit *S. paratyphi* A und B. Mit *S. paratyphi* C besteht keine Kreuzantigenität, so dass eine Schutzwirkung gegen *S. paratyphi* C nicht erwartet werden kann. Ein spezifischer Inhibitionstest der bakteriellen Aktivität hat gezeigt, dass eine Immunisierung mit Ty21a eine Immunantwort gegen *S. paratyphi* A und B ergibt. Spezifische periphere mononukleäre Blutzellen von mit Ty21a immunisierten Probanden haben die bakterielle Aktivität von *S. typhi* sowie von *S. paratyphi* A und B jeweils um 53% sowie 42% und 18% reduziert, während bei *S. paratyphi* C überhaupt keine Inhibierung festgestellt werden konnte. Es gibt aber keine ausreichenden klinischen Daten, die eine genaue Bestimmung der Schutzrate gegen *S. paratyphi* A ermöglichen. Kombinierte Daten zweier großer Feldversuche in Chile mit über 200.000 Schülern zeigten eine Schutzwirkung von ca. 49% gegen *S. paratyphi* B.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für einen bakteriellen Impfstoff wie Typhoral L können keine pharmakokinetischen Daten vorgelegt werden. Ty21a kann sich in Anwesenheit von niedrigen Galaktose-Konzentrationen kurzfristig vermehren und dadurch eine protektive Immunität induzieren. Der Impfstamm bleibt aber lokal im Darm und konnte nie systemisch nachgewiesen werden, vermutlich wegen der durch Galaktose induzierten Zelllyse. Die Impfkeime können normalerweise auch nicht im Stuhl nach Einnahme der üblichen Dosis nachgewiesen werden.

Die Schutzwirkung nach Impfung mit Typhoral L tritt etwa zehn Tage nach Einnahme der letzten Impfstoffkapsel ein. Bei anhaltender Exposition ist zur Erhaltung der Immunität eine Wiederimpfung in gleicher Dosierung erforderlich.

Wie auch nach der parenteralen Typhusimpfung kann der Impfling selbst (im Falle einer Infektion) vor einer Erkrankung geschützt sein, dennoch aber – zumindest für eine begrenzte Zeit – Träger und Ausscheider von infektiösen Typhuskeimen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

nicht zutreffend

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Sonstige Bestandteile

Inaktivierte *S. typhi* Ty21a, Saccharose, Laktose, Ascorbinsäure, Hy-Case-SF, Magnesiumstearat

Kapsel: Titanium Dioxid (E 171), Erythrosin rot Nr. 3 (E 127), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Gelatine

Kapsel-Beschichtung: Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Diethylphthalat, Dibutylphthalat, Ethylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Das Präparat darf nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Transport nur in lückenloser Kühlkette bei 0 bis +8 °C.

Typhoral L ist bei +2 bis +8 °C zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelpackung

Der Blister besteht aus Plastik (PVC/PVDC), einer Aluminiumfolie und enthält drei magensaftresistente Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Vaccines and Diagnostics
GmbH & Co. KG
Postfach 16 30
D-35006 Marburg
Telefon: (0 64 21) 39-15
Fax: (0 64 21) 39-87 53

8. Zulassungsnummer

168a/84

**9. Datum der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

12.12.1984 / 12.12.2004

10. Stand der Information

März 2008

**11. Verschreibungsstatus/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin