

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Typhoral® L Kapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel (= 1 Impfdosis) enthält:

Lebendkeime des *Salmonella enterica* serovar Typhi (Abk. *S. typhi*) des abgeschwächten Stammes Ty21a

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 vollendeten 5. Lebensjahr

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Kinder ab dem vollendeten 5. 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.

#### 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 lauwarmltem 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 komplett durchgeführtes Impfprogramm führt zu einem optimalen Impfschutz.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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 vollendeten 5. 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.

Die Kapselhülle von Typhoral L enthält Phthalate, für die in hohen Dosierungen toxische Effekte auf die Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei Tieren gezeigt wurden (s. 5.3 *Präklinische Daten zur Sicherheit*). Deshalb sollte Typhoral L bei Kindern und bei Personen mit geringem Körpergewicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Im Impfstoff sind geringe Mengen Saccharose enthalten. Eine Berücksichtigung bei der Diabetes mellitus-Therapie ist nicht notwendig.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während akuter fieberhafter oder gastro-intestinaler Erkrankungen sowie während und drei Tage vor und nach einer Antibiotika- oder Sulfonamid-Behandlung sollte Typhoral L wegen möglicher Wachstums-hemmung der Impfkkeime 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 (nicht auf dem Markt erhältlich) wurde durch die Gabe von Chloroquin, Mefloquin oder dem Kombinationspräparat Atovaquone/Proguanil vor der Einnahme von Typhoral L gleichzeitig mit CVD 103 HgR (Lebendimpfstoff zur oralen, aktiven Immunisierung gegen Cholera), ebenfalls 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/Proguanil 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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. Die Kapselhülle von Typhoral L enthält Phthalate, für die in hohen Dosierungen toxische Effekte auf die Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei Tieren gezeigt wurden (s. 5.3 *Präklinische Daten zur Sicherheit*). Schwangere sollten nur bei strenger Indikationsstellung mit Typhoral L geimpft werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Typhoral L mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist ebenfalls nicht bekannt, in welchem Ausmaß der Hilfsstoff Dibutylphthalat (DBP) mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Typhoral L sollte während der Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Typhoral L vor, siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.3.

# Typhoral® L Kapseln

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

Typhoral L hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )  
 Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )  
 Selten ( $\geq 1/10.000$  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 Gastrointestinaltrakts**  
 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.

Aus der Marktüberwachung wurden folgende zusätzliche unerwünschte Wirkungen berichtet. Ihre Häufigkeiten können nicht berechnet werden:

**Erkrankungen des Immunsystems**  
 Allergische und anaphylaktische Reaktionen mit Symptomen wie Angioödem und Dyspnoe

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
 Verminderter Appetit

**Erkrankungen des Nervensystems**  
 Parästhesie, Schwindel

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
 Flatulenz, Blähungen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**  
 Hautreaktionen wie Dermatitis, Exanthem, Juckreiz und Urtikaria

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**  
 Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**  
 Schwäche, Unwohlsein, Müdigkeit, Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem 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

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe gegen Typhus, oral, lebend, abgeschwächt 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 16.000 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 Immunität 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 Schulkindern 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 Impfkörper 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 Typhus-Impfung 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

Langzeitstudien an Tieren zur Beurteilung von möglichen karzinogenen oder mutagenen Eigenschaften oder negativen Effekten von Typhoral L auf die Fertilität sind nicht durchgeführt worden.

In Tierversuchen hatte der Hilfsstoff Dibutylphthalat (DBP) in hohen Dosierungen einen Einfluss auf das Reproduktionssystem und die Entwicklung. Die testikuläre Entwicklung, eine verminderte anogenitale Distanz als Anzeichen einer Feminisierung in der männlichen Nachkommenschaft sowie auf das Gewicht der Nachkommen waren davon betroffen.

Für den Hilfsstoff Diethylphthalat (DEP) wurden in tierexperimentellen Studien ein erhöhtes Lebergewicht, reduziertes Körpergewicht und Effekte auf das Reproduktionssystem und die Entwicklung beobachtet (Testes, reduzierte Körpergewichtszunahme der Nachkommen).

Die Kapselummhüllung von Typhoral L enthält maximal 8 mg jeweils von DBP und DEP. Unter Berücksichtigung der intermittierenden Einnahme (max. 3 Kapseln pro Jahr) liegt dieser Gehalt für ein Kind mit einem Körpergewicht von 20 kg für DBP 3-fach und für DEP 1310-fach unter dem Wert, der bei lebenslanger täglicher Einnahme als unbedenklich eingestuft wird (Daily Permitted Exposure).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Kapsel: Titanium Dioxid (E171), Erythrosin rot Nr. 3 (E127), Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172), Gelatine

Kapsel-Beschichtung: Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Diethylphthalat, Dibutylphthalat, Ethylenglykol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 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 +2 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 Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH  
 Emil-von-Behring-Straße 76  
 D-35041 Marburg

### Mitvertrieb:

Novartis Vaccines Vertriebs GmbH  
 Rudolf-Diesel-Ring 27  
 D-83607 Holzkirchen  
 Tel: +49 (8024) 908 5777

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

168a/84

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 12.12.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.12.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig


**NOVARTIS**

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt