

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxchora Brausepulver und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Cholera-Impfstoff (rekombinant, lebend, zum Einnehmen)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis Impfstoff enthält  $4 \times 10^8$  bis  $2 \times 10^9$  Lebendzellen des abgeschwächten *V. cholerae*-Stamms CVD 103-HgR<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Dieses Produkt enthält genetisch veränderte Organismen (Genetically Modified Organisms, GMO).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Eine Dosis Impfstoff enthält Lactose, Sucrose und 863 Milligramm Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Brausepulver und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.  
Weißes bis cremefarbenes Puffer-Pulver und weißes bis beigefarbenes Wirkstoff-Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Vaxchora ist zur aktiven Immunisierung gegen die durch die *Vibrio cholerae* Serogruppe O1 verursachte Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren angezeigt.

Die Anwendung dieses Impfstoffs sollte auf der Grundlage der offiziellen Empfehlungen erfolgen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### ***Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren***

Eine Einzeldosis zum Einnehmen sollte spätestens 10 Tage vor einer potenziellen Exposition mit *V. cholerae* O1 verabreicht werden.

#### ***Auffrischungsimpfung***

Es liegen keine Daten für das Intervall der Auffrischungsimpfung vor.

## *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vaxchora bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Hinweise zur Rekonstitution von Vaxchora vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

60 Minuten vor bis 60 Minuten nach der Einnahme von Vaxchora sollte auf den Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken verzichtet werden.

Der rekonstituierte Impfstoff bildet eine leicht trübe Suspension, die weiße Partikel enthalten kann. Die Suspension sollte nach der Rekonstitution innerhalb von 15 Minuten eingenommen werden. Der Inhalt des Bechers sollte vollständig und in einem Zug getrunken werden. Es kann sein, dass etwas Suspension im Becher verbleibt. Der Becher sollte mit Spülmittel und heißem Wasser gespült werden.

Wird weniger als die Hälfte der Dosis eingenommen, ist möglicherweise keine vollständige Schutzwirkung gegeben. Wenn weniger als die Hälfte der Dosis eingenommen wurde, kann in Erwägung gezogen werden, die Einnahme einer vollständigen Dosis Vaxchora innerhalb von 72 Stunden zu wiederholen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Allergische Reaktion bei einer früheren Einnahme von Vaxchora.

Menschen, bei denen eine angeborene Immunschwäche vorliegt oder die immunsuppressive Arzneimittel oder Therapien erhalten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Faktoren, die den Schutz beeinträchtigen

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

Vaxchora bietet keinen 100%igen Schutz. Die geimpften Personen sollten sich an die Vorkehrungen zur Hygiene halten und Vorsicht beim Verzehr von Nahrungsmitteln und Wasser in Cholera-gebieten walten lassen.

Es liegen keine Daten über Personen, die in Cholera-gebieten leben, oder über Menschen mit einer vorbestehenden Immunität gegenüber Cholera vor.

Der Schutz durch Vaxchora kann bei Menschen mit HIV-Infektion vermindert sein.

### Mögliche Risiken bei Kontakt

Die Ausscheidung von Vaxchora über den Stuhl wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen nach der Impfung untersucht und bei 11,3% der geimpften Personen beobachtet. Wie lange der Impfstamm ausgeschieden wird, ist nicht bekannt. Es besteht die Möglichkeit, dass der Impfstamm bei engem Kontakt (z. B. Leben im gleichen Haushalt) auf nicht geimpfte Personen übertragen wird.

### Gleichzeitige Verabreichung mit Antibiotika und/oder Chloroquin

Die gleichzeitige Verabreichung mit Antibiotika und/oder Chloroquin sollte vermieden werden, da sonst der Schutz gegen Cholera vermindert sein könnte. Siehe Abschnitt 4.5.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Personen mit akuter Gastroenteritis sollte die Impfung erst nach der Genesung erfolgen, da sonst der Schutz gegen Cholera vermindert sein könnte. Der Grad des Schutzes und die Wirkung des Impfstoffs bei Menschen mit chronischer gastrointestinaler Erkrankung sind nicht bekannt.

### Einschränkungen der klinischen Daten

Es wurden klinische Studien mit Menschen von 2 bis 64 Jahren durchgeführt. Die Wirksamkeit wurde in einer Cholera-Challenge-Studie am Menschen bei Erwachsenen im Alter von 18–45 Jahren 10 Tage bzw. 3 Monate nach der Impfung nachgewiesen. Im Rahmen der Studie wurde ein Immuno-Bridging für andere Populationen auf der Grundlage der Serokonversionsrate durchgeführt. Es liegen Daten zur Immunogenität für einen Zeitraum von 24 Monaten nach der Impfung vor (siehe Abschnitt 5.1). Über Immunogenität und Wirksamkeit bei Menschen über 64 Jahren stehen keine Daten zur Verfügung.

### Sonstige Bestandteile

Der Impfstoff enthält Lactose und Sucrose. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, kongenitaler Lactase-Defizienz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Fructose-Intoleranz oder Sucrose-Isomaltase-Insuffizienz sollten diesen Impfstoff nicht einnehmen.

Der Impfstoff enthält pro Dosis 863 mg Natrium, was 43% der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium bei Erwachsenen entspricht.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Wechselwirkungen mit Vaxchora durchgeführt. Jedoch können Daten über andere Impfstoffe und die klinische Erfahrung mit anderen Impfstoffen auf Vaxchora angewendet werden.

Zwischen der Verabreichung von Vaxchora und dem Typhusimpfstoff Ty21a (magensaftresistente Kapseln) müssen mindestens 2 Stunden liegen, da der mit Vaxchora verabreichte Puffer den Transport der Kapseln durch den Magen-Darm-Trakt beeinflussen kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Vaxchora mit systemischen Antibiotika gegen *V. cholerae* sollte vermieden werden, da diese Wirkstoffe möglicherweise einem ausreichenden Multiplikationsgrad entgegenstehen, der für die Induktion einer schützenden Immunreaktion notwendig ist. Vaxchora sollte nicht an Patienten verabreicht werden, die innerhalb von 14 Tagen vor der Impfung oral oder parenteral Antibiotika erhalten haben. Bis zu 10 Tage nach der Impfung mit Vaxchora sollten keine Antibiotika oral oder parenteral verabreicht werden.

Daten aus einer Studie zu einem früheren CVD 103-HgR-basierten Impfstoff weisen darauf hin, dass Immunreaktionen auf Vaxchora und der Schutz gegen Cholera vermindert sein können, wenn Vaxchora gleichzeitig mit Chloroquin verabreicht wird. Vaxchora muss spätestens 10 Tage vor Beginn

einer Antimalaria-Prophylaxe mit Chloroquin verabreicht werden. Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Verwendung von Vaxchora und anderen Antimalaria-Arzneimitteln vor.

Der Impfstoff ist säurelabil und wird mit einem Puffer verabreicht. 60 Minuten vor bis 60 Minuten nach der Einnahme von Vaxchora sollte auf den Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken verzichtet werden, da der schützende Effekt des Puffers sonst möglicherweise beeinträchtigt wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Vaxchora bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Vaxchora darf nur dann während einer Schwangerschaft angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken, wie z. B. für den Fötus, überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vaxchora beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss gegeneinander abgewogen werden, ob das Kind abgestillt oder auf die Anwendung von Vaxchora verzichtet wird, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Vaxchora für die Mutter berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Es liegen keine von Mensch oder Tier gewonnenen Daten zur Wirkung von Vaxchora auf die Fertilität vor.

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Vaxchora sind Müdigkeit (30,2%), Kopfschmerz (28,3%), Abdominalschmerz (18,4%), Übelkeit/Erbrechen (17,7%) und Appetitlosigkeit (15,7%).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt klassifiziert: 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerz	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Abdominalschmerz, Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig
Diarrhoe	Häufig
Flatulenz, Obstipation, Bauch aufgetrieben, Dyspepsie, Stuhlveränderung, Mundtrockenheit, Aufstoßen	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Ausschlag	Gelegentlich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Arthralgie	Gelegentlich
Schüttelfrost	Selten
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Ermüdung	Sehr häufig
Fieber	Gelegentlich

### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine klinische Studie mit 550 Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie ist die Art der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen voraussichtlich vergleichbar mit der Art der Nebenwirkungen bei Erwachsenen. Manche Nebenwirkungen traten bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen, darunter Ermüdung (35,7% vs. 30,2%), Abdominalschmerz (27,8% vs. 18,4%), Erbrechen (3,8% vs. 0,2%), verminderter Appetit (21,4% vs. 15,7%) und Fieber (2,4% vs. 0,8%).

### 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 (nähere Angaben siehe unten) anzuzeigen.

### **Deutschland**

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](http://www.pei.de)

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Es wurde berichtet, dass mehrere Dosen Vaxchora in einem Abstand von mehreren Wochen verabreicht wurden. Die berichteten Nebenwirkungen sind mit denen nach empfohlener Dosis beobachteten Nebenwirkungen vergleichbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterielle Impfstoffe, ATC-Code: J07AE02

#### Wirkmechanismus

Vaxchora enthält lebende, abgeschwächte Cholera-Bakterien (*V. cholerae* O1, klassischer Inaba-Stamm CVD 103-HgR), die sich im Gastrointestinaltrakt der geimpften Person replizieren und eine Serum-Antikörper-Antwort auf Vibrionen und eine B-Gedächtniszellen-Antwort induzieren. Die Immunmechanismen, die nach einer Impfung mit Vaxchora Schutz gegen Cholera bieten, wurden noch nicht ermittelt. Jedoch wurde der Anstieg der Serum-Antikörper gegen Vibrionen 10 Tage nach der Impfung mit Vaxchora mit dem Schutz assoziiert, der im Rahmen einer Challenge-Studie mit Menschen untersucht wurde.

#### Wirksamkeit bei einer Belastung mit einem Cholera-Erreger

Die Wirksamkeit von Vaxchora gegen Cholera wurde in einer Challenge-Studie am Menschen gezeigt, die mit 197 gesunden, erwachsenen Freiwilligen mit einem durchschnittlichen Alter von 31 Jahren (Bereich 18 bis 45; 62,9% männlich, 37,1% weiblich) durchgeführt wurde. Eine Untergruppe der mit Vaxchora oder einem Placebo geimpften Studienteilnehmer erhielt 10 Tage bzw. 3 Monate nach der Impfung (n = 68 bzw. n = 66) lebende *V. cholerae*. Informationen zur Schutzwirksamkeit gegen mittelschwere bis schwere Diarrhoe sind in Tabelle 1 enthalten.

Nur bei den Studienteilnehmern mit Blutgruppe 0 betrug die Schutzwirksamkeit gegen mittelschwere oder schwere Diarrhoe in der Challenge-Gruppe nach 10 Tagen (n = 19) 78,4% bzw. in der Challenge-Gruppe nach 3 Monaten (n = 20) 82,5%.

**Tabelle 1: Schutzwirksamkeit im Rahmen der Prävention einer mittelschweren bis schweren Diarrhoe infolge einer Belastung mit *V. cholerae* O1 El Tor Inaba 10 Tage bzw. 3 Monate nach der Impfung (Intent-to-Treat-Population)**

Parameter	Vaxchora – Belastung nach 10 Tagen n = 35	Vaxchora – Belastung nach 3 Monaten n = 33	Kombinierte Belastung mit Placebo nach 10 Tagen oder 3 Monaten n = 66
Anzahl der Studienteilnehmer mit mittelschwerer oder schwerer Diarrhoe (Anfallsrate)	2 (5,7%)	4 (12,1%)	39 (59,1%)
Schutzwirksamkeit % [95% KI]	90,3% [62,7%, 100,0%]	79,5% [49,9%, 100,0%]	-

#### Immunogenität

Die Challenge-Studie am Menschen hat gezeigt, dass die Serokonversion infolge einer Vibrionen-Belastung, die als vierfacher oder größerer Anstieg des Serum-Antikörper-Titers gegen Vibrionen (gemessen 10 Tage nach der Impfung) im Vergleich zum Ausgangswert definiert ist, eine nahezu Eins-zu-eins-Korrelation mit dem Schutz gegen mittelschwere bis schwere Diarrhoe aufweist. Aufgrund

dessen wurde die Serokonversion als immunologische Brücke zwischen Erwachsenen im Alter von 18 bis < 46 Jahren, die an der Challenge-Studie teilnahmen, und anderen Populationen ausgewählt, z. B. ältere Menschen sowie Kinder und Jugendliche. In drei zusätzlichen Studien wurde die Immunogenität evaluiert: eine groß angelegte Studie mit 3.146 gesunden Erwachsenen im Alter von 18 bis < 46 Jahren (durchschnittliches Alter 29,9, Bereich 18-46; 45,2% männlich, 54,8% weiblich); eine Studie mit 398 gesunden älteren Menschen im Alter von 46 bis < 65 Jahren (durchschnittliches Alter 53,8, Bereich 46-64; 45,7% männlich, 54,3% weiblich); und eine Studie mit gesunden Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren. Vordefinierte Immuno-Bridging-Analysen, die auf den Unterschieden bei den Serokonversionsraten basierten, wurden festgelegt, um im Rahmen der groß angelegten Immunogenitätsstudie zu zeigen, dass die Serokonversionsrate von älteren Menschen oder Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu der von Erwachsenen im Alter von 18 bis < 46 nicht unterlegen ist.

Die Serokonversionsraten von mit Impfstoff oder Placebo geimpften Personen aus den einzelnen Studien 10 Tage nach der Impfung sowie die Ergebnisse des Immuno-Bridgings sind in Tabelle 2 und 4 zusammengefasst. In der Challenge-Studie waren 79,8% der Teilnehmer 7 Tage nach der Impfung serokonvertiert. Die Serokonversionsraten von älteren Menschen sowie Kindern und Jugendlichen waren im Vergleich zu der von jüngeren Erwachsenen nicht unterlegen.

Im Rahmen der drei Studien mit Erwachsenen wurden signifikante Anstiege des Prozentsatzes der Anti-O1-Lipopolysaccharid(LPS)-IgA- und IgG-B-Gedächtniszellen und der Anti-Cholera-Toxin-IgG-B-Gedächtniszellen 90 und 180 Tage nach der Impfung beobachtet. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Alter und B-Gedächtniszellen-Antwort festgestellt. Geometrische Mittel der Titer (GMT) der Serum-Antikörper gegen Vibriolen bei geimpften Studienteilnehmern waren 90 und 180 Tage nach der Immunisierung in allen Altersgruppen höher als die GMT der mit Placebo geimpften Studienteilnehmer. Die Dauer des Schutzes ist nicht bekannt.

**Tabelle 2: Vibriozidale Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *V. cholerae*-Inaba-Impfstoffstamm 10 Tage nach der Impfung von Erwachsenen**

Studie  (Alter in Jahren)	Mit Vaxchora geimpfte Studienteilnehmer		Mit Placebo geimpfte Studienteilnehmer		Immuno-Bridging: Unterschied bei der Serokonversionsrate im Vergleich zur groß angelegten Studie mit Erwachsenen im Alter von 18-45 Jahren
	N <sup>b</sup>	Serokonversion <sup>a</sup> % [95% KI]	N <sup>b</sup>	Serokonv ersion <sup>a</sup> % [95% KI <sup>c</sup> ]	% <sup>d</sup> [95% KI <sup>c</sup> ]
Challenge-Studie (18-45)	93	90,3% [82,4%, 95,5%]	102	2,0% [0,2%, 6,9%]	-
Groß angelegte Studie (18-45)	2.687	93,5% [92,5%, 94,4%]	334	4,2% [2,3%, 6,9%]	-
Ältere Erwachsene (46-64)	291	90,4% [86,4%, 93,5%]	99	0% [0,0%, 3,7%]	-3,1% [-6,7%, 0,4%]

<sup>a</sup> Serokonversion ist definiert als die Prozentsätze der Studienteilnehmer, die 10 Tage nach der Impfung einen Anstieg des Antikörper-Titers gegen Vibriolen um mindestens das 4-Fache im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen.

<sup>b</sup> N = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben an Tag 1 und Tag 11.

<sup>c</sup> KI = Konfidenzintervall.

<sup>d</sup> Kriterien für die Nichtunterlegenheit: Die untere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls bezüglich des Unterschieds bei den Serokonversionsraten beim Vergleich mit Erwachsenen im Alter von 18 bis < 46 Jahren muss über -10 Prozentpunkte liegen und die untere Grenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls bezüglich des Anteils der geimpften Personen, bei denen die Serokonversion 10 Tage nach der Impfung ausgelöst wurde, muss mindestens 70 % betragen.

Verfügbare Daten zu Serokonversionsraten im Vergleich zu anderen Biotypen und Serotypen von *V. cholerae* sind in Tabelle 3 enthalten. Die Serokonversionsraten für diese Biotypen und Serotypen wurden nicht für Kinder und Jugendliche ermittelt.

**Tabelle 3: Serokonversionsraten 10 Tage nach der Impfung für die vier wichtigsten Biotypen und Serotypen der *V. cholerae*-O1-Serogruppe [bezüglich Immunogenität auswertbare Population]**

Cholera-Stamm	Jüngere Erwachsene (18 bis 45 Jahre) Vaxchora		Ältere Erwachsene (46 bis 64 Jahre) Vaxchora	
	N <sup>a</sup>	% <sup>b</sup> [95% KI <sup>c</sup> ]	N <sup>a</sup>	% [95% KI]
Klassischer Inaba <sup>d</sup>	93	90,3% [82,4%, 95,5%]	291	90,4% [86,4%, 93,5%]
El-Tor-Inaba	93	91,4% [83,8%, 96,2%]	290	91,0% [87,1%, 94,1%]
Klassischer Ogawa	93	87,1% [78,5%, 93,2%]	291	73,2% [67,7%, 78,2%]
El-Tor-Ogawa	93	89,2% [81,1%, 94,7%]	290	71,4% [65,8%, 76,5%]

<sup>a</sup> N = Anzahl der Studienteilnehmer, bei denen Messungen zu Beginn der Studie und 10 Tage nach der Impfung vorgenommen wurden. Bei einem der Teilnehmer der Studie mit jüngeren Erwachsenen wurde keine Messung an Tag 11 vorgenommen, daher wurde dieser Studienteilnehmer nicht bei der Analyse berücksichtigt.

<sup>b</sup> Serokonversion ist definiert als die Prozentsätze der Studienteilnehmer, die 10 Tage nach der Impfung einen Anstieg des Antikörper-Titers gegen Vibrionen um mindestens das 4-Fache im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen.

<sup>c</sup> KI = Konfidenzintervall.

<sup>d</sup> Vaxchora enthält den klassischen Inaba-Stamm der *V. cholerae* O1.

#### Kinder und Jugendliche

Eine Immunogenitätsstudie wurde mit 550 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren (durchschnittliches Alter 9,0, Bereich 2-17; 52,0% männlich, 48,0% weiblich) durchgeführt. In der bezüglich Immunogenität auswertbaren Population (n=446) betrug das Verhältnis von männlichen Patienten zu weiblichen Patienten 52,8% (männlich) zu 47,2% (weiblich). Die Serokonversionsraten von mit Impfstoff oder Placebo geimpften Personen sowie die Ergebnisse des Immuno-Bridgings sind in Tabelle 4 enthalten.

Es sind Daten zur Langzeitimmunogenität aus einer Untergruppe von Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren verfügbar. Die Serokonversionsrate lag im Bereich von 100% 28 Tage nach der Impfung bis 64,5% 729 Tage nach der Impfung. In Tabelle 5 sind die Serokonversionsraten im zeitlichen Verlauf aufgeführt.

**Tabelle 4: Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *V. cholerae*-Inaba-Impfstoffstamm 10 Tage nach der Impfung von Kindern [bezüglich Immunogenität auswertbare Population]**

Studie (Alter in Jahren)	Mit Vaxchora geimpfte Studienteilnehmer		Mit Placebo geimpfte Studienteilnehmer		Immuno-Bridging: Unterschied bei der Serokonversionsrate im Vergleich zur groß angelegten Studie mit Erwachsenen im Alter von 18-45 Jahren
	N <sup>b</sup>	Serokonversion <sup>a</sup> % [98,3% KI]	N <sup>b</sup>	Serokonversion <sup>a</sup> % [95% KI <sup>c</sup> ]	
Studie mit pädiatrischen Teilnehmern (2 bis < 18)	399	98,5% [96,2%, 99,4%]	67	1,5% [0,3%, 8,0%]	5,0% [2,8%, 6,4%] <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Serokonversion ist definiert als die Prozentsätze der Studienteilnehmer, die 10 Tage nach der Impfung einen Anstieg des Antikörper-Titers gegen Vibriolen um mindestens das 4-Fache im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen.

<sup>b</sup> n = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben an Tag 1 und Tag 11.

<sup>c</sup> KI = Konfidenzintervall.

<sup>d</sup> Kriterien für die Nichtunterlegenheit: Die untere Grenze des zweiseitigen 98,3%-Konfidenzintervalls bezüglich des Unterschieds bei den Serokonversionsraten beim Vergleich mit Erwachsenen im Alter von 18 bis < 46 Jahren muss über -10 Prozentpunkte liegen und die untere Grenze des zweiseitigen 98,3%-Konfidenzintervalls bezüglich des Anteils der geimpften Personen, bei denen die Serokonversion 10 Tage nach der Impfung ausgelöst wurde, muss mindestens 70% betragen.

**Tabelle 5: Vibriozidale Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *V. cholerae*-Inaba-Impfstoffstamm ab 10 Tagen nach der Impfung bis 729 Tage nach der Impfung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren [bezüglich Immunogenität auswertbare Population in der Langzeit-Follow-up-Substudie]**

Studie mit pädiatrischen Teilnehmern (12 bis < 18 Jahre) Tag nach der Impfung	VAXCHORA N <sup>b</sup>	VAXCHORA Serokonversion <sup>a</sup> % [95% KI <sup>c</sup> ]
10	72	100,0% [94,9%, 100,0%]
28	72	100,0% [94,9%, 100,0%]
90	72	88,9% [79,6%, 94,3%]
180	71	83,1% [72,7%, 90,1%]
364	70	68,6% [57,0%, 78,2%]
546	67	73,1% [61,5%, 82,3%]
729	62	64,5% [52,1%, 75,3%]

<sup>a</sup> Serokonversion ist definiert als die Prozentsätze der Studienteilnehmer, die nach der Impfung einen Anstieg des Antikörper-Titers gegen Vibriolen um mindestens das 4-Fache im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen.

<sup>b</sup> N = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben in der bezüglich Immunogenität auswertbaren Population der Langzeit-Follow-up-Substudie.

<sup>c</sup> KI = Konfidenzintervall.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien zu Vaxchora in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Untersuchung der Prävention von Cholera gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit für Vaxchora vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Puffer, Beutel 1:*

Natriumbicarbonat

Natriumcarbonat

Ascorbinsäure

Lactose

### **Wirkstoff, Beutel 2:**

Sucrose  
Hydrolysiertes Casein  
Ascorbinsäure  
Lactose

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate.

Bei Lagerung im Umkarton ist Vaxchora bei einer Temperatur von 25 °C bis zu 12 Stunden stabil.

Die Suspension sollte nach der Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) innerhalb von 15 Minuten eingenommen werden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).  
In der Originalverpackung aufbewahren.  
Keinen Temperaturen über 25 °C aussetzen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Schachtel mit einem Wirkstoff-Beutel und einem Puffer-Beutel.  
Der Wirkstoff-Beutel enthält 2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.  
Der Puffer-Beutel enthält 4,5 g Brausepulver.  
Der Wirkstoff-Beutel ist aus einer vierlagigen Folie hergestellt: Die äußere Schicht besteht aus Papier, eine Schicht aus Polyethylen niedriger Dichte, eine Schicht aus Aluminiumfolie und die Innenschicht aus Polyethylen niedriger Dichte.  
Der Puffer-Beutel ist aus einer dreilagigen Folie hergestellt: Die äußere Schicht besteht aus Papier, die mittlere Schicht aus Aluminiumfolie und die Innenschicht aus Polyethylen niedriger Dichte.

Packungsgröße: 1 Set mit 2 Beuteln.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des gebrauchten Arzneimittels bzw. der Abfallmaterialien und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss in Übereinstimmungen mit den lokalen Richtlinien zur Biosicherheit entsorgt werden.

Die Wirkstoff- und Puffer-Beutel des Arzneimittels Vaxchora dürfen für die Zubereitung nicht früher als 12 Stunden vor der Rekonstitution aus dem Kühlschrank genommen und bei 25 °C aufbewahrt werden.

Es ist wichtig, die Beutel in der angegebenen Reihenfolge zu mischen. Im ersten Schritt wird der Inhalt des Puffer-Beutels 1 (ein weißes bis cremefarbenes Pulver) mit 100 ml kohlensäurefreiem Tafel- oder Mineralwasser, das kalt ist oder Raumtemperatur ( $\leq 25$  °C) hat, in einem Becher gemischt. NUR bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren sollte die Hälfte (50 ml) der Puffer-Lösung entsorgt werden, bevor der nächste Schritt ausgeführt wird. Im zweiten Schritt wird der Inhalt des Wirkstoff-Beutels 2 (ein weißes bis beigefarbenes Pulver) hinzugefügt. Die Mischung wird dann mindestens 30 Sekunden lang gerührt. Der rekonstituierte Impfstoff bildet eine leicht trübe Suspension, die weiße Partikel enthalten kann. Falls gewünscht, kann Sucrose (bis zu 4 g bzw. 1 Teelöffel) oder Stevia-Süßungsmittel (höchstens 1 g bzw.  $\frac{1}{4}$  Teelöffel) in die Suspension eingerührt werden. Es dürfen KEINE anderen

Süßungsmittel hinzugefügt werden, da diese die Wirksamkeit des Impfstoffs mindern könnten. Die Dosis sollte innerhalb von 15 Minuten nach der Rekonstitution verabreicht werden.

Hinweis: Wenn die Beutel in der falschen Reihenfolge rekonstituiert wurden, muss der Impfstoff verworfen werden.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/20/1423/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. April 2020

#### **10. STAND DER INFORMATION**

26. Februar 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Emergent BioSolutions Berna GmbH  
Oberriedstrasse 68  
CH-3174 Thörishaus  
Schweiz

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

IL-CSM GmbH  
Marie-Curie-Straße 8  
D-79539 Lörrach  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Vaxchora in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der Inhaber der Zulassung mit der nationalen zuständigen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen; dazu gehören unter anderem Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten sowie jegliche sonstigen Aspekte des Programms.

Das Ziel des Schulungsprogramms ist die Minimierung des Risikos von Medikationsfehlern bei der Rekonstitution und Anwendung des Produkts.

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass jeder Mitgliedsstaat, in dem Vaxchora vertrieben wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Betreuern, von denen erwartet wird, dass sie Vaxchora verschreiben und anwenden, das folgende Schulungspaket zur Verfügung stellt/den Zugriff darauf ermöglicht:

- Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte
- Informationspaket für Patienten

**Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte:**

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinische Fachkräfte
- Leitfaden für Patienten
- **Leitfaden mit wichtigen Informationen für medizinische Fachkräfte:**
  - Informationen über das große mögliche Risiko für Medikationsfehler während der Rekonstitution und Anwendung von Vaxchora.
  - Es besteht ein erhöhtes mögliches Risiko für Medikationsfehler, wenn der Impfstoff für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren zubereitet und ihnen verabreicht wird.
  - Patienten/Betreuer müssen darüber informiert werden, wie die Rekonstitution durchgeführt wird, und diese Anweisungen befolgen.
  - Die medizinischen Fachkräfte sollten Patienten und ihre Betreuer darin einweisen, wie Vaxchora rekonstituiert und verabreicht wird.
  - Ausführliche Beschreibung der Verabreichung von Vaxchora

**Informationspaket für Patienten:**

- Informationsbroschüre für Patienten
- Leitfaden für Patienten/Betreuer
- **Leitfaden mit wichtigen Informationen für Patienten/Betreuer:**
  - Informationen darüber, dass Vaxchora wie angewiesen rekonstituiert und verabreicht werden muss.
  - Bei der Ausführung der Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung des Impfstoffs an Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren ist besondere Aufmerksamkeit geboten.
  - Ausführliche Beschreibungen der Modalitäten bei der Selbstverabreichung von Vaxchora
  - Die Bedeutung der Meldung von Medikationsfehlern

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Einzelne Schachtel

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxchora  
Brausepulver und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Cholera-Impfstoff (rekombinant, lebend, zum Einnehmen)

### 2. WIRKSTOFFE(E)

$4 \times 10^8$  bis  $2 \times 10^9$  Lebendzellen des *V. cholerae*-Stamms CVD 103-HgR.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose, Lactose und Natrium. Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
1 Beutel mit Brausepulver  
Eine Dosis.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Das Brausepulver (Beutel 1) mit kohlensäurefreiem Tafel- oder Mineralwasser mischen (NUR für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren die Hälfte der Lösung entsorgen), den Wirkstoff (Beutel 2) hinzugeben und vor der Einnahme mischen.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien zur Biosicherheit entsorgt werden.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1423/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Vaxchora

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Beutel**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vaxchora Wirkstoff  
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Cholera-Impfstamm  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zur Anwendung mit Brausepulver, das zuvor mit kohlensäurefreiem Tafel- oder Mineralwasser aufgelöst wurde.  
Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,0 g

**6. WEITERE ANGABEN**

2

Anweisungen siehe Rückseite.

Beutel 2 von 2. Zuletzt verwenden.

Emergent Netherlands B.V.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Beutel**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Natriumhydrogencarbonat-Brausepulver  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zum Mischen mit kohlensäurefreiem Tafel- oder Mineralwasser und dem Vaxchora Wirkstoff.  
Packungsbeilage beachten, insbesondere für die Anwendung bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren,  
da für diese Altersgruppe andere Zubereitungsschritte notwendig sind.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

4,5 g

**6. WEITERE ANGABEN**

1

Anweisungen siehe Rückseite.

Beutel 1 von 2. Zuerst verwenden.

Emergent Netherlands B.V.