BAVARIAN NORDIC

Vaxchora® Brausepulver und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

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 4×10^8 bis 2×10^9 Lebendzellen des abgeschwächten *Vibrio-cholerae*-Stamms CVD 103-HgR[1].

[1] Hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Dosis Impfstoff enthält ca. 2,3 Gramm Lactose, 12,5 Milligramm Saccharose 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 *Vibrio cholerae* O1 verabreicht 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.

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 dieses Impfstoffs 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Menschen, bei denen eine angeborene Immunschwäche vorliegt oder die immunsuppressive 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 *Vibrio cholerae* O139 oder andere Vibrionen-Spezies.

Dieser Impfstoff 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 Choleragebieten walten lassen.

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

Der Schutz durch diesen Impfstoff 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 Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Der Impfstoff enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieser Impfstoff enthält 863 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 43 % der von der WHO für einen gesunden Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 diesen Impfstoff angewendet werden.

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

Antibiotika
Die gleichzeitige Verabreichung dieses Impfstoffs mit systemischen Antibiotika gegen *Vibrio cholerae* sollte vermieden werden, da diese Wirkstoffe möglicherweise einem ausreichenden Replikationsgrad entgegenstehen, der für die Induktion einer schützenden Immunreaktion notwendig ist. Dieser Impfstoff 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 diesem Impfstoff sollten keine Antibiotika oral oder parenteral verabreicht werden.

Antimalaria-Prophylaxe
Daten aus einer Studie zu einem früheren CVD 103-HgR-basierten Impfstoff weisen darauf hin, dass Immunreaktionen auf Vaxchora und der Schutz gegen Cholera ver-

mindert sein können, wenn dieser Impfstoff gleichzeitig mit Chloroquin verabreicht wird. Dieser Impfstoff muss spätestens 10 Tage vor Beginn einer Antimalaria-Prophylaxe mit Chloroquin verabreicht werden. Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Verwendung von diesem Impfstoff und anderen Antimalaria-Arzneimitteln vor.

Nahrungsmittel und Getränke
Der Impfstoff ist säurelabil und wird mit einem Puffer verabreicht. 60 Minuten vor bis 60 Minuten nach der Einnahme von diesem Impfstoff 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 Erfahrungen mit der Anwendung von Vaxchora bei Schwangeren vor.
Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Dieser Impfstoff 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 in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Anwendung von diesem Impfstoff verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen von dem Impfstoff für die Frau zu berücksichtigen.

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. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen (wie Ermüdung, Schwindelgefühl) können jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Verabreichung von Vaxchora sind Ermüdung (30,2 %), Kopfschmerz (28,3 %), Abdominalschmerz (18,4 %), Übelkeit/Erbrechen (17,9 %) und verminderter Appetit (15,7 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

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 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

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: Impfstoffe, Cholera-Impfstoffe, ATC-Code: J07AE02

Wirkmechanismus

Vaxchora enthält lebende, abgeschwächte Cholera-Bakterien (*Vibrio 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 dem Impfstoff Schutz gegen Cholera bieten, wurden noch nicht ermittelt. Jedoch wurde der Anstieg der Serum-Antikörper gegen Vibrionen 10 Tage nach der Impfung mit diesem Impfstoff 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 dem Impfstoff oder einem Placebo geimpften Studienteilnehmer erhielt 10 Tage bzw. 3 Monate nach der Impfung (n = 68 bzw. n = 66) lebende *Vibrio cholerae*. Informationen zur Schutzwirksamkeit gegen mittelschwere bis schwere Diarrhoe sind in Tabelle 2 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) 84,8 % bzw. in der Challenge-Gruppe nach 3 Monaten (n = 20) 78,4 %.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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) (Studie 3); 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) (Studie 4); und eine Studie mit gesunden Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren (Studie 5). 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 3 und 5 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 Vibrionen 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.

Siehe Tabelle 3

Verfügbare Daten zu Serokonversionsraten im Vergleich zu anderen Biotypen und Serotypen von *Vibrio cholerae* sind in Tabelle 4 enthalten. Die Serokonversionsraten für diese Biotypen und Serotypen wurden nicht für Kinder und Jugendliche ermittelt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

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) (Studie 5) durchgeführt. In der bezüglich Immunogenität auswertbaren Population (n = 466) 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 5 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.

Tabelle 2: Schutzwirksamkeit im Rahmen der Prävention einer mittelschweren bis schweren Diarrhoe infolge einer Belastung mit *Vibrio 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 %]	-

n = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben.
KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 3: Vibriozidale Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *Vibrio cholerae*-Inaba-Impfstoffstamm 10 Tage nach der Impfung von Erwachsenen

Studie	Mit Vaxchora geimpfte Studienteilnehmer		Mit Placebo geimpfte Studienteilnehmer		Immuno-Bridging: Unterschied bei der Serokonversionsrate im Vergleich zu Studie 3 mit Erwachsenen im Alter von 18 – 45 Jahren
(Alter in Jahren)	N[b]	Serokonversion[a] % [95 %-KI]	N[b]	Serokonversion[a] % [95 %-KI[c]]	%[d] [95 %<-KI[c]]
Challenge-Studie (18 – 45)	93	90,3 % [82,4 %, 95,5 %]	102	2,0 % [0,2 %, 6,9 %]	-
Studie 3 (18 – 45)	2 687	93,5 % [92,5 %, 94,4 %]	334	4,2 % [2,3 %, 6,9 %]	-
Studie 4 (46 – 64)	291	90,4 % [86,4 %, 93,5 %]	99	0 % [0,0 %, 3,7 %]	–3,1 % [–6,7 %, 0,4 %]

[a] 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 aufweisen.
[b] N = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben an Tag 1 und Tag 11.
[c] KI = Konfidenzintervall.
[d] 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.

Tabelle 4: Serokonversionsraten 10 Tage nach der Impfung für die vier wichtigsten Biotypen und Serotypen der *Vibrio cholerae*-O1-Serogruppe [bezüglich Immunogenität auswertbare Population]

	Jüngere Erwachsene (18 bis 45 Jahre) Vaxchora		Ältere Erwachsene (46 bis 64 Jahre) Vaxchora	
Cholera-Stamm	N[a]	%[b] [95 %-KI[c]]	N[a]	% [95 %-KI]
Klassischer Inaba[d]	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 %]

[a] 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.
[b] 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.
[c] KI = Konfidenzintervall.
[d] Vaxchora enthält den klassischen Inaba-Stamm der *Vibrio cholerae* O1.

In Tabelle 6 sind die Serokonversionsraten im zeitlichen Verlauf aufgeführt.

Siehe Tabelle 5 und Tabelle 6 auf Seite 5

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vaxchora eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien 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:
Saccharose
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

20 Monate.

Die Suspension sollte nach der Rekonstitution innerhalb von 15 Minuten eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Keinen Temperaturen über 25 °C aussetzen.
Die Stabilitätsdaten deuten darauf hin, dass die Bestandteile des Impfstoffs 12 Stunden lang stabil sind, wenn sie bei Temperaturen von 8 °C bis 25 °C gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums sollte Vaxchora sofort verwendet oder verworfen werden. Diese Daten dienen lediglich als Orientierungshilfe für medizinisches Fachpersonal im Falle einer vorübergehenden Temperaturabweichung.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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. Eine Dosis besteht aus 2 Beuteln (1 Wirkstoff-Beutel und 1 Puffer-Beutel).

Tabelle 5: Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *Vibrio cholerae*-Inaba-Impfstoffstamm 10 Tage nach der Impfung von Kindern [bezüglich Immunogenität auswertbare Population]

Studie	Mit Vaxchora geimpfte Studienteilnehmer		Mit Placebo geimpfte Studienteilnehmer		Immuno-Bridging: Unterschied bei der Serokonversionsrate im Vergleich zu Studie 3 mit Erwachsenen im Alter von 18 – 45 Jahren
		Serokonversion[a] %		Serokonversion[a] %	%[d]
(Alter in Jahren)	N[b]	[98,3 %-KI]	N[b]	[95 %-KI[c]]	[96,7 %-KI]
Studie mit pädiatrischen Teilnehmern (Studie 5) (2 bis < 18)	399	98,5 % [96,2 %, 99,4 %]	67	1,5 % [0,3 %, 8,0 %]	5,0 % [2,8 %, 6,4 %][c]

[a] 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 aufweisen.
[b] n = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben an Tag 1 und Tag 11.
[c] KI = Konfidenzintervall.
[d] 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 6: Vibriozidale Antikörper-Serokonversion infolge einer Belastung mit dem klassischen *Vibrio 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[b]	**Vaxchora** Serokonversion[a] % [95 %-KI[c]]
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 %]

[a] Serokonversion ist definiert als die Prozentsätze der Studienteilnehmer, die nach der Impfung einen Anstieg des Antikörper-Titers gegen Vibrionen um mindestens das 4-Fache im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen.

[b] N = Anzahl der Studienteilnehmer mit analysierbaren Proben in der bezüglich Immunogenität auswertbaren Population der Langzeit-Follow-up-Substudie.

[c] KI = Konfidenzintervall.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die Wirkstoff- und Puffer-Beutel 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 oder kohlensäurehaltigem Tafel- oder Mineralwasser, das kalt ist oder Raumtemperatur (≤ 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 Saccharose (bis zu 4 g bzw. 1 Teelöffel) oder Stevia-Süßungsmittel (höchstens 1 g bzw. ¼ 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. Einige Rückstände können in dem Becher verbleiben. Der Becher sollte mit Seife und heißem Wasser gewaschen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bavarian Nordic A/S
Philip Heymans Alle 3
DK-2900 Hellerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1423/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. April 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt