

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUKORAL, Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Cholera-Impfstoff (inaktiviert, zum Einnehmen)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

- Insgesamt  $1.25 \times 10^{11}$  Bakterien der folgenden Stämme:

<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert)	31.25x10 <sup>9</sup> Bakterien*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Inaba, El Tor-Biotyp (formalininaktiviert)	31.25x10 <sup>9</sup> Bakterien*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert)	31.25x10 <sup>9</sup> Bakterien*
<i>Vibrio cholerae</i> O1 Ogawa, klassischer Biotyp (formalininaktiviert)	31.25x10 <sup>9</sup> Bakterien*
- Rekombinante Cholera-Toxin B Untereinheit (rCTB) 1 mg  
(hergestellt in *V. cholerae* O1 Inaba, klassischer Biotyp Stamm 213.)

\* Bakterienzählung vor der Inaktivierung.

Sonstige Bestandteile:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat 2.0 mg, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat 9,4 mg,  
Natriumchlorid 26 mg, Natriumhydrogencarbonat 3600 mg, Natriumcarbonat, wasserfrei 400 mg,  
Saccharinnatrium 30 mg, Natriumcitrat 6 mg.

Eine Dosis enthält etwa 1,1 g Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die Suspension wird in einer Durchstechflasche dargeboten und ist weißlich. Das Brausegranulat wird in Beuteln dargeboten und ist weiß.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Grundimmunisierung\_Das Standardverfahren zur DUKORAL-Erstimpfung gegen Cholera besteht bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren aus 2 Dosen. Kinder von 2 bis 6 Jahren sollten 3 Dosen

erhalten. Die Dosen sind in Abständen von mindestens einer Woche zu verabreichen. Wenn zwischen den Dosisgaben mehr als 6 Wochen liegen, muss die Grundimmunisierung von vorn begonnen werden.

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

#### Auffrischungsimpfung

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

#### Kinder unter 2 Jahren

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

#### Ältere Patienten

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

### **Art der Anwendung**

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

Über Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffs bei HIV-infizierten Personen sind nur begrenzte Daten verfügbar. Die Schutzwirksamkeit des Impfstoffs wurde nicht untersucht. Die Immunisierung

von HIV-infizierten Personen könnte zu vorübergehender Zunahme der Virenmenge führen. Bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung induziert DUKORAL möglicherweise keine hinreichend schützenden Antikörperspiegel. Bei einer Wirksamkeitsstudie an einer Population mit hoher HIV-Häufigkeit ergab sich jedoch der gleiche Schutz wie bei anderen Populationen.

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

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

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

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

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

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

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

Die Zwischenergebnisse aus einer klinischen Studie mit einer begrenzten Anzahl von Probanden zeigten keinerlei Wechselwirkung mit der Antikörperreaktion auf DUKORAL, wenn ein oraler Lebendimpfstoff (Enterokapseln) gegen Typhus zusammen mit DUKORAL gegeben wurde. Die Immunantwort auf Typhus-Lebendimpfstoff wurde in dieser Studie nicht untersucht. Ebenso wurde ein Gelbfieberimpfstoff zusammen mit DUKORAL gegeben, und es wurde keine Wechselwirkung mit der Immunantwort auf den Gelbfieberimpfstoff beobachtet. Die Immunreaktionen auf DUKORAL wurden nicht untersucht. In den klinischen Studien wurden keine weiteren Impfstoffe / Arzneimittel, einschließlich oralem Polio-Impfstoff und Malariamitteln, zusammen mit DUKORAL gegeben.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von DUKORAL wurde in klinischen Studien, die in endemischen und nicht-endemischen Ländern für Cholera und hitzelabiles Enterotoxin produzierende (LT) enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC) durchgeführt wurden, an Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren geprüft. Über 94.000 Dosen DUKORAL wurden während der klinischen Studien verabreicht. Die

Einschätzung der Sicherheit variierte in den einzelnen Studien hinsichtlich des Überwachungsmodus, der Definition der Symptome und der Follow-up-Zeit. In der Mehrzahl der Studien wurden die Nebenwirkungen durch passive Überwachung eingeschätzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Symptome einschließlich Bauchschmerzen, Diarrhöe, lockerem Stuhl, Übelkeit und Erbrechen, traten in den Impfstoff- und Placebo-Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Häufigkeitsklassifikation: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten	Kein oder wenig Appetit
Sehr selten	Dehydratation

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten	Respiratorische Symptome (einschließlich Rhinitis und Husten)
--------	---

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten	Schwitzen, Ausschlag
-------------	----------------------

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten	Gelenkschmerzen
-------------	-----------------

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten	Fieber, Unwohlsein
Sehr selten	Erschöpfung, Frösteln

#### *Nebenwirkungen aus Beobachtungen nach dem Inverkehrbringen*

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Gastroenteritis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Lymphadenitis

Erkrankungen des Nervensystems: Parästhesie

Gefäßerkrankungen: Hypertonie

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Flatulenz

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

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

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bakterielle Impfstoffe, ATC-Code: J07AE01

#### Wirkungsmechanismus

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

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

#### Wirksamkeit gegen Cholera

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

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

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

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

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

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

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

### Immunogenität

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Mit dem Impfstoff wurden keine präklinischen Tests zur Sicherheit durchgeführt.

# **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Suspension:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
 Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat  
 Natriumchlorid  
 Wasser für Injektionszwecke

Brausegranulat:

Natriumhydrogencarbonat  
 Zitronensäure  
 Natriumcarbonat, wasserfrei

Saccharinnatrium  
Natriumcitrat  
Himbeeraroma

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

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

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

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

Die Impfstoff-Suspension ist in einem Volumen von 3 ml in Durchstechflaschen (Glas des Typs I) mit einem Gummistopfen (Bromobutylgummi) und einem Schraubdeckel abgefüllt.  
Das Brausegranulat ist in einer Menge von 5,6 g in Beutel abgefüllt, die innen mit Polyester/LD-Polyäthylen und außen mit Aluminium/LD-Polyäthylen beschichtet sind.

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

Packungsgrößen: 1x1 Dosis, 2x1 Dosis, 20x1 Dosis  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Crucell Sweden AB  
S-105 21 Stockholm  
Schweden

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/263/001-003

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25 März 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

MM/JJJJ

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DER ARZNEILICH WIRKSAMEN  
BESTANDTEILE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR  
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DER ARZNEILICH WIRKSAMEN BESTANDTEILE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller der arzneilich wirksamen Bestandteile biologischen Ursprungs

Crucell Sweden AB  
SE-105 21 Stockholm  
Schweden

UniTech BioPharma AB  
Storjorden 2  
SE-864 31 Matfors  
Schweden

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Crucell Sweden AB  
SE-105 21 Stockholm  
Schweden

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Vermarktungspläne für das nach dieser Entscheidung genehmigte Arzneimittel informieren.

Staatliche Chargenfreigabe: Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG geänderte Fassung wird die staatliche Chargenfreigabe von einem staatlichen Labor oder einem zu diesem Zweck autorisierten Labor vorgenommen.

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**DUKORAL – Packung mit 1 Dosis, Packung mit 2x1 Dosis, Packung mit 20x1 Dosis (äußere Umhüllung)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUKORAL Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen  
Cholera-Impfstoff (inaktiviert, zum Einnehmen)

### 2. WIRKSTOFF(E)

Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Dosis enthält

- jeweils  $31.25 \times 10^9$  Bakterien\* der folgenden *V. cholerae* O1 Stämme: Inaba, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Inaba, El Tor-Biotyp (formalininaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (formalininaktiviert).
- Rekombinante Cholera-Toxin B Untereinheit (rCTB) 1 mg.

\*Bakterieninhalt vor der Inaktivierung

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 ml Suspension in einer Durchstechflasche und 5,6 g Brausegranulat in einem Beutel.

1 Dosis

2x1 Dosis

20x1 Dosis

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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis MM/JJJJ.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

Crucell Sweden AB  
105 21 Stockholm, Schweden  
+800 3856 7250

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/263/001 1 Dosis  
EU/1/03/263/002 2x1 Dosis  
EU/1/03/263/003 20x1 Dosis

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

DUKORAL

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**DUKORAL – Packung mit 20x1 Dosis (innerer Karton für 20 Impfstoff-Durchstechflaschen)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DUKORAL Suspension  
Cholera-Impfstoff (inaktiviert, zum Einnehmen)

### 2. WIRKSTOFF(E)

Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Dosis enthält

- jeweils  $31.25 \times 10^9$  Bakterien\* der folgenden *V. cholerae* O1 Stämme: Inaba, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Inaba, El Tor-Biotyp (formalininaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (formalininaktiviert).
- Rekombinante Cholera-Toxin B Untereinheit (rCTB) 1 mg.

\*Bakterieninhalt vor der Inaktivierung

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium. Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 ml Suspension in einer Durchstechflasche.  
20x1 Dosis.

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

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis MM/JJJJ.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

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

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

Crucell Sweden AB  
105 21 Stockholm, Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/263/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**DUKORAL – Packung mit 20x1 Dosis (innerer Karton für 20 Natriumhydrogencarbonat-Beutel)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Natriumhydrogencarbonat  
Brausegranulat

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Natrium. Weitere Hinweise siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

20x5,6 g

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

Zusammen mit DUKORAL zu verwenden.  
Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis MM/JJJJ.

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

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

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

Crucell Sweden AB  
105 21 Stockholm, Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/263/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DUKORAL, Durchstechflaschenetikett für 1 Dosis**

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

DUKORAL Suspension  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP MM/JJJ

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

1 Dosis (3 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Natriumhydrogencarbonat 5,6g, Beutel**

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

Natriumhydrogencarbonat-Brausegranulat  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Zusammen mit DUKORAL zu verwenden.  
Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP MM/JJJJ.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

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

5,6 g

**6. WEITERE ANGABEN**

Crucell Sweden AB, Schweden

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

### **DUKORAL Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Cholera-Impfstoff (inaktiviert, zum Einnehmen)**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Impfstoffs beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist DUKORAL und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von DUKORAL beachten?
3. Wie ist DUKORAL einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DUKORAL aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST DUKORAL UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

DUKORAL ist ein Schluckimpfstoff gegen Cholera, der die Immunabwehr im Darm anregt. Der Impfstoff schützt Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren gegen Cholera.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DUKORAL BEACHTEN?**

##### **DUKORAL darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegenüber einem Bestandteile des Impfstoffs oder gegen Formaldehyd sind.
- wenn Sie akute Magenbeschwerden oder eine Infektion mit Fieber haben (in dem Fall muss die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden).

##### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von DUKORAL ist erforderlich,**

Wenn Sie eine medizinische Behandlung erhalten, die sich auf das Immunsystem auswirkt, oder wenn Sie an einer Erkrankung des Immunsystems (einschließlich AIDS) leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Der Impfstoff bietet Ihnen möglicherweise einen geringeren Schutz als bei Personen mit einem gesunden Immunsystem.

Der Impfstoff bietet keinen vollständigen Schutz. Befolgen Sie die Hinweise zur Ernährung und Hygiene, um Durchfallerkrankungen zu vermeiden.

##### **Bei Einnahme von DUKORAL mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

##### **Bei Einnahme von DUKORAL zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

1 Stunde vor bis zu 1 Stunde nach der Impfung dürfen Sie weder Nahrungsmittel noch Getränke zu sich nehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, schwanger sein könnten oder beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie stillen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Er/Sie wird entscheiden, ob Sie den Impfstoff DUKORAL erhalten dürfen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Gründe vor, die vermuten lassen, dass DUKORAL Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von DUKORAL**

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

## **3. WIE IST DUKORAL ANZUWENDEN?**

*Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren:* Die Erstimpfung erfolgt in 2 Dosen. Die Dosen müssen in einem Abstand von 1 bis 6 Wochen eingenommen werden. Um einen dauerhaften Schutz zu erzielen, empfiehlt sich eine erneute Impfung nach 2 Jahren. Wenn seit der letzten Impfung höchstens 2 Jahre vergangen sind, reicht eine einzelne Dosis aus. Wenn mehr als 2 Jahre seit der letzten Impfung vergangen sind, muss die Erstimpfung (2 Dosen) wiederholt werden.

*Kinder von 2 bis 6 Jahren:* Die Erstimpfung erfolgt in 3 Dosen. Nur die halbe Menge der Natriumhydrogencarbonat-Lösung darf mit dem Impfstoff gemischt werden. Die Dosen müssen in einem Abstand von 1 bis 6 Wochen eingenommen werden. Um einen dauerhaften Schutz zu erzielen, empfiehlt sich eine erneute Impfung nach 6 Monaten. Wenn seit der letzten Impfung höchstens 2 Jahre vergangen sind, reicht eine einzelne Dosis aus. Wenn mehr als 2 Jahre seit der letzten Impfung vergangen sind, muss die Erstimpfung (3 Dosen) wiederholt werden.

Der Schutz gegen Cholera beginnt etwa 1 Woche nach Abschluss der Erstimpfung.

Der Impfstoff ist eine weißliche Suspension in einer Glasdurchstechflasche für eine Einzeldosis. Zu jeder Dosis des Impfstoffs gehört ein Beutel, der ein weißes Brausegranulat aus Natriumhydrogencarbonat enthält. Das Granulat muss in einem Glas Wasser aufgelöst und mit dem Impfstoff gemischt werden. Die Natriumhydrogencarbonat-Lösung schützt den Impfstoff vor der Magensäure.

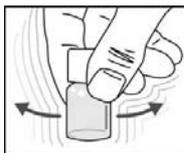
Der Impfstoff muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Mischen mit der Natriumhydrogencarbonat-Lösung getrunken werden.

Gebrauchsanweisung:



1. Brausegranulat (Natriumhydrogencarbonat) in einem Glas kaltem Wasser (etwa 150 ml) auflösen.

*Bei Kindern von 2-6 Jahren die Hälfte der Lösung weggießen.*



2. Die Durchstechflasche mit dem Impfstoff schütteln (1 Durchstechflasche = 1 Dosis).



3. Impfstoff zu der Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzufügen. Gut mischen und die Mischung trinken.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann DUKORAL Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen..

Die Häufigkeit der unten aufgeführten möglichen Nebenwirkungen wird nach der folgenden Konvention definiert:

sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern)

häufig (betrifft 1 bis 10 von 100 Anwendern)

gelegentlich (betrifft 1 bis 10 von 1.000 Anwendern)

selten (betrifft 1 bis 10 von 10.000 Anwendern)

sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Anwendern)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gelegentliche Nebenwirkungen (beobachtet bei weniger als 1 von 100, jedoch bei mehr als 1 von 1.000 Personen) sind: Durchfall, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Magengeräusche, Blähbauch, Gase im Magen und allgemeine Magenbeschwerden, Kopfschmerzen

Seltene Nebenwirkungen (beobachtet bei weniger als 1 von 1.000, jedoch bei mehr als 1 von 10.000 Personen) sind:

erhöhte Temperatur, allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, kein oder wenig Appetit, laufende Nase, Husten und Schwindel.

Sehr seltene Nebenwirkungen (beobachtet bei weniger als 1 von 10.000 Personen) sind: Erschöpfung / Schläfrigkeit, Frösteln, starker Durchfall, Gelenkschmerzen, Wundgefühl im Rachen, verminderter Geschmackssinn, Schwitzen, Schlaflosigkeit, allgemeine Schmerzen, Nesselausschlag, andere Arten von Ausschlag, erkältungsartige Symptome, Schwäche, Kältegefühl, Atemlosigkeit, Kribbeln, Dehydratation (Austrocknung des Körpers), Schwellungen im Gesicht, hoher Blutdruck, Atemwegskatarrh (mit verstärktem Auswurf), Juckreiz und Schwellungen der Lymphdrüsen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

#### 5. WIE IST DUKORAL AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen DUKORAL nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

#### 6. WEITERE INFORMATIONEN

##### Was DUKORAL enthält

- Die Wirkstoffe sind:

Jeweils  $31.25 \times 10^9$  Bakterien\* der folgenden *V. cholerae* O1 Stämme: Inaba, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Inaba El Tor-Biotyp (formalinaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (hitzeinaktiviert), Ogawa, klassischer Biotyp (formalinaktiviert).

Rekombinante Cholera-Toxin B Untereinheit (rCTB) 1 mg.

\*Bakterieninhalt vor der Inaktivierung

- Die sonstigen Bestandteile in der Impfstoff-Suspension sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.
- Das Brausegranulat enthält Natriumhydrogencarbonat, Zitronensäure, Natriumcarbonat, Saccharinnatrium, Natriumcitrat und Himbeeraroma.

**Wie DUKORAL aussieht und Inhalt der Packung**

DUKORAL wird als Suspension und Brausegranulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angeboten. Der Impfstoff ist eine weißliche Suspension in einer Durchstechflasche. Das Natriumhydrogencarbonat ist ein weißes Brausegranulat mit Himbeeraroma in einem Beutel.

DUKORAL ist in Packungen zu 1, 2 und 20 Dosen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Crucell Sweden AB, 105 21 Stockholm, Schweden.  
+800 3856 7250

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im MM/JJJJ**