



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rabipur®
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze. Tollwut-Impfstoff, inaktiviert.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Auflösen enthält 1 Durchstechflasche (1,0 ml):

Tollwutvirus*
(inaktiviert, Stamm Flury LEP) ≥ 2,5 I.E.
* hergestellt in gereinigten Hühnerfibroblasten-Zellen (PCEC)

Dieser Impfstoff enthält Reste von Polygelen, Hühnereiweiß (z. B. Ovalbumin) und humanem Serumalbumin und kann Spuren von Neomycin, Chlortetracyclin und Amphotericin B enthalten. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze. Das Pulver ist weiß. Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rabipur ist indiziert für die aktive Immunisierung gegen Tollwut bei Personen aller Altersgruppen.

Dies umfasst die präexpositionelle Prophylaxe (d. h. vor möglichem Tollwut-Expositionsrisiko) mit Grundimmunisierung und Auffrischimpfung sowie die postexpositionelle Prophylaxe (d. h. nach vermuteter oder erwiesener Tollwut-Exposition).

Rabipur sollte basierend auf offiziellen Empfehlungen verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen und Kindern
Die empfohlene intramuskuläre (i. m.) Einzeldosis beträgt für Personen aller Altersgruppen 1,0 ml.

Präexpositionelle Prophylaxe (PrEP)

Grundimmunisierung

Für bisher ungeimpfte Personen besteht die Grundimmunisierung für die präexpositionelle Prophylaxe aus drei Impfstoffdosen (je 1,0 ml), die an den Tagen 0, 7 und 21 (oder 28) i. m. verabreicht werden.

Auffrischimpfungen

Die Einzel-Auffrischdosis beträgt 1,0 ml i. m.

Rabipur kann zur Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung mit einem humanen diploiden Tollwut-Impfstoff (HDCV) verwendet werden.

Ob regelmäßige serologische Kontrollen und Auffrischimpfungen zur Aufrechterhaltung eines Antikörpertiters ≥ 0,5 I.E./ml nötig sind, sollte entsprechend den offiziellen Empfehlungen beurteilt werden.

Die Erfahrung zeigt, dass Auffrischimpfungen im Allgemeinen alle 2–5 Jahre erforderlich sind.

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

Die postexpositionelle Prophylaxe besteht aus:

- lokaler Wundbehandlung sobald wie möglich nach der Exposition,
- einer vollständigen Impferie eines Tollwut-Impfstoffes und
- der Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin, falls indiziert.

Die Indikation einer postexpositionellen Prophylaxe ist abhängig von der Art des Kontakts mit dem vermutlich erkrankten Tier gemäß der Tabelle 1 *Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe in Abhängigkeit von der Expositionsart*. Mit der postexpositionellen Immunisierung sollte sobald wie möglich nach Exposition begonnen werden.

Postexpositionelle Prophylaxe für zuvor ungeimpfte Personen

- Essen-Impfschema mit 5 Dosen (1-1-1-1-1): je eine Injektion von 1,0 ml i. m. an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28.
- Zagreb-Impfschema mit 4 Dosen (2-1-1): zwei Injektionen von je 1,0 ml i. m. am Tag 0 (je eine in jeden M. deltoideus oder seitlich in jeden Oberschenkel) und danach je eine Injektion von 1,0 ml i. m. an den Tagen 7 und 21.

Postexpositionelle Prophylaxe für zuvor geimpfte Personen

Bei zuvor geimpften Personen besteht die postexpositionelle Prophylaxe aus zwei Dosen mit je 1,0 ml i. m. an den Tagen 0 und 3. Tollwut-Immunglobulin ist in solchen Fällen nicht indiziert.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche erhalten dieselbe Dosis von 1,0 ml i. m. wie Erwachsene.

Tabelle 1: Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe in Abhängigkeit von der Expositionsart

Expositionskategorie	Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild ^{a)} - oder Haustier, oder durch ein Tier, welches nicht zur Untersuchung zur Verfügung steht	Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe
I	Berühren oder Füttern von Tieren Belecken der intakten Haut Kontakt der intakten Haut mit Sekreten oder Exkrementen eines erkrankten Tieres oder Menschen.	Keine, sofern ein zuverlässiger Fallbericht vorliegt
II	Knabbern an der unbedeckten Haut Kleinere, nicht blutende Kratzer oder Abschürfungen	Sofortige Impfstoffgabe ^{b)} Behandlung beenden, wenn das Tier während eines Beobachtungszeitraums von 10 Tagen ^{c)} gesund bleibt oder falls ein negativer Nachweis auf Tollwut für das Tier mit geeigneten diagnostischen Verfahren durch ein zuverlässiges Labor vorliegt.
III	Einzelne oder multiple transdermale Bissverletzungen ^{d)} oder Kratzwunden, Belecken der nicht-intakten Haut. Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel (z. B. Lecken) Exposition durch Fledermäuse ^{e)}	Sofortige Verabreichung von Tollwut-Impfstoff und Tollwut-Immunglobulin, vorzugsweise sobald wie möglich nach Beginn der postexpositionellen Prophylaxe. Tollwut-Immunglobulin kann bis zu 7 Tage nach Verabreichung der ersten Impfdosis injiziert werden. Behandlung beenden, wenn das Tier während eines Beobachtungszeitraums von 10 Tagen gesund bleibt oder falls ein negativer Nachweis auf Tollwut für das Tier mit geeigneten diagnostischen Verfahren durch ein zuverlässiges Labor vorliegt.

^{a)}Nach Exposition durch Nagetiere, Kaninchen oder Feldhasen ist eine postexpositionelle Prophylaxe gegen Tollwut nicht routinemäßig erforderlich.

^{b)}Sofern gesund erscheinende Hunde oder Katzen in oder aus einem Gebiet mit niedrigem Tollwutrisiko unter Beobachtung gestellt werden, kann die Behandlung verschoben werden.

^{c)}Dieser Beobachtungszeitraum gilt nur für Hunde und Katzen. Außer im Falle einer bedrohten oder gefährdeten Tierart sollten andere tollwutverdächtige Haustiere oder Wildtiere eingeschläfert werden und ihr Gewebe mithilfe geeigneter Laborverfahren auf Tollwutantigene untersucht werden.

^{d)}Bissverletzungen im Kopf-, Hals-, Gesichts-, Hand- und Genitalbereich sind aufgrund der starken Innervation dieser Bereiche Expositionen der Kategorie III.

^{e)}Eine postexpositionelle Prophylaxe sollte erwogen werden, wenn Kontakt zwischen einem Menschen und einer Fledermaus bestand, es sei denn, die exponierte Person kann einen Biss, Kratzer oder die Exposition der Schleimhäute ausschließen.

Ältere Patienten

Ältere Patienten erhalten dieselbe Dosis von 1,0 ml i. m. wie Erwachsene.

Immungeschwächte Personen

Bei immungeschwächten Personen mit Exposition des Typs II und III ist eine vollständige Impfschleife von 5 Dosen nach dem Essen-Impfschema (1-1-1-1-1 an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28) in Kombination mit umfassender Wundversorgung und lokaler Infiltration von Tollwut-Immunglobulin erforderlich.

Alternativ können am Tag 0 zwei Impfdosen verabreicht werden, also je eine Dosis (1,0 ml) in den rechten und linken M. deltoideus (bei kleinen Kindern in die anterolaterale Zone des rechten und linken Oberschenkels). Dadurch ergeben sich insgesamt 6 Dosen (2-1-1-1-1 an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28).

Wenn möglich, sollte 2 bis 4 Wochen (vorzugsweise am Tag 14) nach Beginn der Impfung die virus-neutralisierende Antikörperreaktion bestimmt werden, um festzustellen, ob eine zusätzliche Impfdosis erforderlich ist. Immunsuppressiva sollten während der postexpositionellen Therapie nicht verabreicht werden, wenn dies nicht zur Behandlung anderer Erkrankungen notwendig ist (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren wird der Impfstoff intramuskulär in den M. deltoideus verabreicht; bei Kindern unter 2 Jahren wird die Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels empfohlen.

Der Impfstoff darf nicht intravasal injiziert werden, siehe Abschnitt 4.4.

Tollwut-Impfstoffe dürfen nicht intraglutäal oder subkutan injiziert werden, siehe Abschnitt 4.4.

Zur Rekonstitution des Impfstoffes vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Präexpositionelle Prophylaxe (PrEP)

Bei nachgewiesener schwerer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile oder einen der in Abschnitt 2 aufgeführten herstellungsbedingten Rückstände.

Personen mit akuten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens 2 Wochen nach Genesung geimpft werden. Banale Infekte sind keine Kontraindikation zur Impfung.

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

Angesichts des fast immer tödlichen Ausgangs von Tollwut gibt es keine Kontraindikation zur postexpositionellen Prophylaxe, auch nicht Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen Berichte über das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock nach Impfung mit Rabipur vor. Wie bei allen zu injizierenden Impfstoffen müssen für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Verab-

reichung des Impfstoffes immer geeignete Sofortmaßnahmen zur Behandlung und Überwachung zur Verfügung stehen.

Patienten mit dem Risiko einer schweren Überempfindlichkeit gegen den Impfstoff oder einen seiner Bestandteile sollten einen alternativen Tollwut-Impfstoff erhalten, sofern ein geeignetes Produkt zur Verfügung steht.

Enzephalitis und Guillain-Barré-Syndrom sind in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von Rabipur berichtet worden (siehe auch Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung solcher Nebenwirkungen kann die Entwicklung einer Immunität gegen Tollwut hemmen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Entscheidung gegen die Fortsetzung der Impfung muss sorgfältig gegen das Risiko des Patienten abgewogen werden, an Tollwut zu erkranken.

Eine unbeabsichtigte intravasale Injektion kann systemische Reaktionen einschließlich Schock zur Folge haben. Nicht intravasal injizieren. Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden. Wenn zusätzlich zum Impfstoff Rabipur die Anwendung von Tollwut-Immunglobulin indiziert ist, muss dieses an einer von der Impfstelle entfernten Körperstelle verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Im Zusammenhang mit Impfungen können angstbedingte Reaktionen wie z. B. vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Antwort auf die Nadelinjektion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es sind Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Bewusstlosigkeit zu verhindern.

Tollwut-Impfstoff darf nicht intraglutäal oder subkutan injiziert werden, da hierdurch möglicherweise nicht zuverlässig eine ausreichende Immunantwort erzielt werden kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Anwendung von Immunsuppressiva kann der Entwicklung einer ausreichenden Reaktion auf den Tollwut-Impfstoff entgegenwirken. Daher wird empfohlen, die serologische Immunantwort bei diesen Patienten zu kontrollieren und wenn nötig zusätzliche Dosen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Tollwut-Immunglobulin verabreicht wird, muss die gesamte Menge oder so viel wie (unter Vermeidung eines möglichen Kompartmentsyndroms) anatomisch möglich in die oder in der Nähe der Wunde oder Wunden verabreicht werden. Falls Immunglobulin übrigbleibt, sollte intramuskulär an einer Stelle injiziert werden, die von der Impfstelle entfernt liegt, um mögliche Wechselwirkungen mit dem verabreichten Tollwut-Impfstoff zu vermeiden.

Andere inaktivierte Impfstoffe können zusammen mit Rabipur verabreicht werden. Gleichzeitig verabreichte Impfstoffe müssen immer an unterschiedliche Injektionsstellen verabreicht werden, die vorzugsweise in kontralateralen Extremitäten liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In keinem Fall wurden bisher Schädigungen bei Anwendung von Rabipur während der Schwangerschaft beobachtet.

Rabipur kann an Schwangere verabreicht werden, wenn eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich ist.

Der Impfstoff kann auch für die präexpositionelle Prophylaxe während der Schwangerschaft verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen größer erscheint als ein mögliches Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Obwohl nicht bekannt ist, ob Rabipur in die Muttermilch übergeht, konnte kein Risiko für den Säugling festgestellt werden. Rabipur kann während der Stillzeit verabreicht werden, wenn eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich ist.

Der Impfstoff kann auch für eine präexpositionelle Prophylaxe während der Stillzeit verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen größer erscheint als ein mögliches Risiko für den Säugling.

Fertilität

Es wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

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

Es wurden keine Studien mit Rabipur zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.8).

Einige der in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen können Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Anaphylaktische Reaktionen einschließlich eines anaphylaktischen Schocks, die sehr seltene, aber klinisch schwerwiegende und potentiell tödliche systemische allergische Reaktionen sind, können nach einer Impfung mit Rabipur auftreten. Anaphylaxie wurde in klinischen Studien mit Rabipur nicht beobachtet.

Die am häufigsten berichteten, aktiv erfragten unerwünschten Reaktionen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (30–85 %; im Wesentlichen Schmerzen aufgrund der Injektion) oder Verhärtung an der Injektionsstelle (15–35 %). Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegend und klangen innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Injektion ab.

Leichte allergische Reaktionen auf Rabipur (d. h. Überempfindlichkeit), einschließlich Hautausschläge und Urtikaria, können nach der Impfung vorkommen. Hautausschläge können mehr als eine von zehn Personen betreffen und Urtikaria kann zwischen einer von hundert und einer von zehn Personen



betreffen. Diese Reaktionen sind üblicherweise mild und klingen typischerweise innerhalb von ein paar Tagen ab.

Sehr wenige Personen berichteten von Symptomen einer Enzephalitis und einem Guillain-Barré-Syndrom nach einer Impfung mit Rabipur.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die folgenden Impfstoff-assoziierten Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien und der Anwendung nach Markteinführung berichtet. Nach der Markteinführung wurden unerwünschte Ereignisse freiwillig aus einer Population unbekannter Größe gemeldet, wobei keine Angaben zur Häufigkeit gemacht werden können. Diese Ereignisse wurden aufgrund ihres Schweregrades, der Häufigkeit der Meldung, des kausalen Zusammenhangs mit Rabipur oder einer Kombination dieser Faktoren aufgenommen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien werden gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), und sehr selten ($< 1/10.000$).

Siehe neben stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kopfschmerzen und Schwindel wurden hauptsächlich nach Markteinführung berichtet; diese waren vorübergehender Art und klangen ohne Behandlung ab.

Das unerwünschte Ereignis Hautausschlag wurde auch nach Markteinführung beobachtet; die meisten Berichte waren mit wenigen Einzelheiten ohne genaue Beschreibung. Einige Fälle von Ausschlag wurden jedoch im Zusammenhang mit einer möglichen Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden unterschiedlich und hauptsächlich mit folgenden unerwünschten Ereignisbegriffen berichtet: Schmerzen/ Beschwerden/ Verhärtung/ Schwellung/ Erythem und Ödem an der Injektionsstelle. Alle hatten ein günstiges Ergebnis, auch wenn eine Behandlung begonnen wurde. Keine dieser Reaktionen konnte als Cellulitis an der Injektionsstelle bezeichnet werden, und blieben damit auch vorübergehender Art. Allgemein wurden Reaktionen an der Impfstelle in klinischen Studien mit Rabipur häufig berichtet und die Daten nach Markteinführung bestätigen dies.

Zur Behandlung von Überempfindlichkeits- (allergischen) Reaktionen, siehe Abschnitt 4.4.

Die begonnene postexpositionelle Prophylaxe sollte nicht wegen lokaler oder leichter systemischer Nebenwirkungen gegen den Tollwut-Impfstoff unterbrochen werden.

Pädiatrische Patienten

Die Häufigkeit, Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern ist entsprechend denen bei Erwachsenen zu erwarten.

Andere besondere Patientengruppen

Rabipur wurde nicht ausschließlich in einer bestimmten Patientengruppe wie älteren

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Anaphylaxie einschließlich anaphylaktischer Schock*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
	Selten	Parästhesie
	Sehr selten	Enzephalitis*, Guillain-Barré-Syndrom*, Präsynkope*, Synkope*, Vertigo*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen/-beschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Häufig	Urtikaria
	Selten	Hyperhidrosis (Schwitzen)
	Sehr selten	Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Müdigkeit, Asthenie, Fieber
	Selten	Schüttelfrost

* Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

Patienten, Patienten mit Nierenerkrankungen, Patienten mit Lebererkrankungen, älteren Patienten mit anderen Erkrankungen oder einem bestimmten Genotyp untersucht, da die Risikofaktoren bei allen Gruppen dieselben sind. Diese besonderen Gruppen wurden jedoch nicht explizit in den klinischen Studien mit Rabipur ausgeschlossen und es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede (z. B. Art, Häufigkeit, Schweregrad oder Reversibilität von Nebenwirkungen oder die Notwendigkeit einer Kontrolle) beobachtet.

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 sind keine Symptome von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: J07B G01

Der von der WHO als Nachweis einer ausreichenden Immunantwort nach Impfung empfohlene Mindestwert des Tollwutvirus-Antikörpertiters beträgt $\geq 0,5$ I.E./ml. Von den meisten gesunden Personen sollte dieser Wert mit oder ohne gleichzeitige Verabrei-

chung von Tollwut-Immunglobulin und unabhängig vom Alter bis zum Tag 14 eines postexpositionellen Impfschemas erreicht werden.

Präexpositionelle Prophylaxe

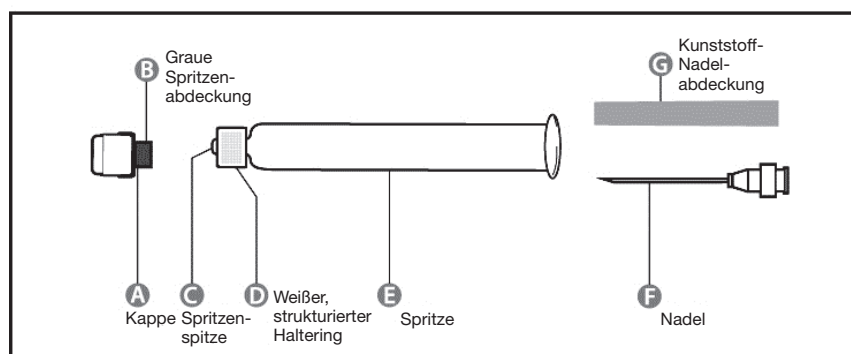
In klinischen Studien mit zuvor ungeimpften Personen erreichten fast alle Personen 3 bis 4 Wochen nach Ende der Grundimmunisierung mit drei Injektionen von Rabipur, die intramuskulär nach dem empfohlenen Impfschema verabreicht wurden, eine ausreichende Immunantwort (RVNA $\geq 0,5$ I.E./ml). Die Persistenz der ausreichenden Immunantwort (RVNA $\geq 0,5$ I.E./ml) über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Impfung mit Rabipur ohne zusätzliche Auffrischimpfung konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden. Da Antikörperkonzentrationen langsam abfallen, können Auffrischimpfungen erforderlich sein, um den Antikörpertiter über $0,5$ I.E./ml zu halten. Der Bedarf und Zeitpunkt von Auffrischimpfungen unter Einbeziehung der offiziellen Empfehlungen muss im Einzelfall bewertet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

In einer klinischen Prüfung rief eine Auffrischung mit Rabipur, die 1 Jahr nach der Grundimmunisierung verabreicht wurde, einen 10-fachen oder höheren Anstieg des geometrischen Mittels der Antikörperkonzentrationen (GMC) bis zum Tag 30 hervor. Weiterhin wurde gezeigt, dass Personen, die zuvor mit einem humanen diploiden Tollwut-Impfstoff (HDCV) geimpft wurden, eine schnelle anamnestiche Antwort nach Auffrischung mit Rabipur entwickelten.

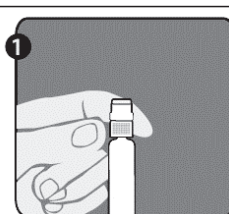
Postexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien rief Rabipur bei fast allen Patienten bis zum Tag 14 oder 30 ausreichend neutralisierende Antikörper ($\geq 0,5$ I.E./ml) hervor, wenn es nach dem von der WHO empfohlenen Essen-Impfschema von 5 Dosen* (je 1,0 ml i.m. an den

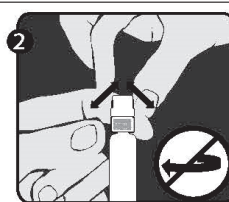
Fertigspritze



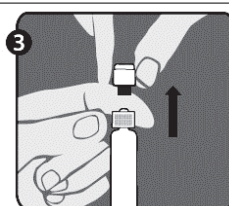
Schritt 1: Halten Sie die Spritze (E) mit einer Hand so, dass die Kappe nach oben zeigt. Halten Sie die Spritze ausschließlich am weißen, strukturierten Haltering (D).



Schritt 2: Greifen Sie mit der anderen Hand die Kappe (A) und bewegen Sie sie kräftig hin und her, um ihre Verbindung mit dem Haltering (D) abzubrechen. **Die Kappe nicht drehen.**

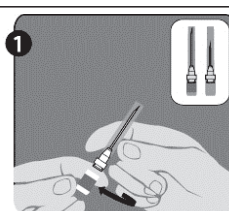


Schritt 3: Ziehen Sie die Kappe (A) mit der daran befindlichen grauen Spitzenabdeckung (B) ab. Berühren Sie dabei nicht die sterile Spritzen spitze (C).



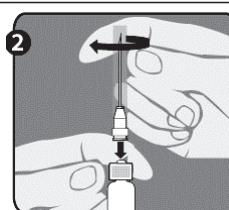
Anbringen der Nadel (diese Anleitung gilt sowohl für die grüne als auch für die orangefarbene Nadel):

Schritt 1: Drehen Sie die Kappe von der grünen Rekonstitutionsnadel ab. Entfernen Sie nicht die Kunststoffabdeckung (G). Dies ist die längere der beiden Nadeln.



Schritt 2: Halten Sie die Spritze (E) mit einer Hand am weißen, strukturierten Haltering (D). Setzen Sie mit der anderen Hand die Nadel (F) auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis sie einrastet. Nach dem Einrasten entfernen Sie die Kunststoffabdeckung (G) der Nadel.

Die Spritze ist nun einsatzbereit.



Tagen 0, 3, 7, 14, 28) oder nach dem von der WHO empfohlenen Zagreb-Impfschema von 4 Dosen (je 1,0 ml i. m. an den Tagen 0 [2 Dosen], 7, 21) verabreicht wurde.

* Das vorherige von der WHO empfohlene Essen-Schema bestand aus 6 Dosen (je 1,0 ml i. m. an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28, 90).

Die simultane Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin vom Menschen (HRIG) mit der ersten Dosis des Tollwut-Impfstoffes

verursachte einen leichten Abfall der GMCs (Essen-Schema), der jedoch weder klinisch relevant noch statistisch signifikant war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus präklinischen Studien einschließlich Studien bei einmaliger und wiederholter Gabe und lokale Verträglichkeitsstudien er-

brachten keine unerwarteten Befunde und keine Zielorgantoxizität. Studien zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Trometamol
Natriumchlorid
Dinatriumedetat
Kaliumglutamat
Polygelin
Sucrose

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf Rabipur nicht in der gleichen Spritze mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

Nach der Rekonstitution ist der Impfstoff sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Informationen zu den Lagerungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Der Impfstoff darf nach dem auf der Verpackung und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Packung mit:

1 Durchstechflasche (Typ I Glas) mit gefriergetrocknetem Impfstoff mit Stopfen (Chlorbutyl)

1 Einweg-Fertigspritze (Glas Typ I) mit sterilem Lösungsmittel zur Rekonstitution (1 ml) mit Kolbenstopfen (Brombutyl) ohne Nadel und mit einer Verschlusskappe (Brombutyl).
1 kleine, orangefarbene Injektionsnadel (25 Gauge, 27 mm) und eine lange, grüne Nadel zur Rekonstitution (21 Gauge, 40 mm)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Gebrauchsanleitung für Rabipur Einweg-Fertigspritze:

Siehe Abbildung oben.

Anleitung zur Rekonstitution von Rabipur mit der Fertigspritze:

Der Impfstoff muss vor und nach der Rekonstitution visuell auf Fremdpartikel oder Veränderung des Aussehens geprüft werden. Der Impfstoff darf bei Veränderung des Aussehens nicht verwendet werden.



Nach der Rekonstitution des weißen, gefriergetrockneten Pulvers mit dem klaren und farblosen Lösungsmittel aus der Spritze ergibt sich eine klare, farblose Lösung.

Das Pulver muss vor der Injektion mit dem beigefügten Lösungsmittel rekonstituiert und vorsichtig geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution ist der Impfstoff sofort zu verwenden.

Die Durchstechflasche mit dem Impfstoff steht unter Unterdruck. Es wird empfohlen, nach der Rekonstitution die Spritze von der Nadel abzuschrauben, um den Unterdruck auszugleichen. Danach kann der Impfstoff mühelos aus der Durchstechflasche entnommen werden. Nicht empfehlenswert ist es, Überdruck anzuwenden, da Überdruck zu Problemen bei der Entnahme der korrekten Menge Impfstoff führt.

Nach erfolgter Rekonstitution des Impfstoffes entfernen Sie die Kappe von der orangefarbenen Verabreichungsnadel (wie in Schritt 1 für die grüne Nadel beschrieben) und ersetzen Sie die grüne Rekonstitutionsnadel durch die orangefarbene Verabreichungsnadel oder eine andere geeignete Nadel.

Nicht verbrauchter Impfstoff oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
D-35041 Marburg

Mitvertrieb:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1223385
Service Fax: 0800 5555545
E-Mail: de.impfservice@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11793.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.05.2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE: 20264

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt