ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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[a] (inaktiviert, Stamm Flury LEP)…… 27,9 I.E.[b]
[a] hergestellt in gereinigten Hühnerfibroblasten-Zellen (PCEC)
[b] Menge bestimmt mittels ELISA

Dieser Impfstoff enthält Rückstände von Hühnereiweiß (z. B. Ovalbumin) und humanem Serumalbumin und kann Spuren von Neomycin, Chlortetracyclin und Amphotericin B enthalten. Siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige 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 wird angewendet für die aktive Immunisierung gegen Tollwut bei Personen aller Altersgruppen.
Für detaillierte Informationen zur prä- und postexpositionellen Prophylaxe siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.

Die Anwendung von Rabipur sollte gemäß offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt sowohl für die Grundimmunisierung als auch für die Auffrischimpfungen 1,0 ml.

Präexpositionelle Prophylaxe

Grundimmunisierung

Bisher ungeimpften Personen sind drei Dosen entsprechend dem konventionellen Schema oder dem Schnellschema zu verabreichen, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Impfschemata zur Grundimmunisierung

	Konventionelles Schema	*Schnellschema**
1. Dosis	Tag 0	Tag 0
2. Dosis	Tag 7	Tag 3
3. Dosis	Tag 21 (oder 28)	Tag 7

***** Das Schnellschema ist nur für Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren in Betracht zu ziehen, bei denen das konventionelle Schema zur präexpositionellen Prophylaxe nicht vor dem benötigten Impfschutz innerhalb von 21 oder 28 Tagen abgeschlossen werden kann.

Bei immunkompetenten Personen kann alternativ das einwöchige Schema mit zwei Dosen angewendet werden: an T0 und an T7.

Bei immungeschwächten Personen sollte das konventionelle 3-Dosen-Schema angewendet werden. Das Schnellschema und das einwöchige Schema mit 2 Dosen an den Tagen 0 und 7 können verabreicht werden, wenn gleichzeitig 2-4 Wochen nach der ersten Tollwutimpfung ein serologischer Test durchgeführt wird, um festzustellen, ob eine weitere Impfung erforderlich ist. Es wird empfohlen, einen Spezialisten für Infektionskrankheiten oder einen Immunologen zu konsultieren.

Rabipur sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen verwendet werden.

Auffrischimpfungen

Auffrischimpfungen werden im Allgemeinen alle 2 bis 5 Jahre empfohlen. Der Zeitpunkt für Auffrischimpfungen nach Grundimmunisierung entsprechend dem Schnellschema wurde bisher nicht festgelegt (siehe auch Abschnitt 5.1). Serologische Untersuchungen zum Nachweis eines Antikörpertiters ≥ 0,5 I.E./ml zur Überprüfung der Notwendigkeit von Auffrischimpfungen sollten entsprechend den offiziellen Empfehlungen durchgeführt werden.

Rabipur kann zur Auffrischimpfung bei Personen angewendet werden, die zuvor mit einem humanen diploiden Zellkultur-Tollwut-Impfstoff immunisiert wurden.

Postexpositionelle Prophylaxe

Die postexpositionelle Prophylaxe ist so schnell wie möglich nach der Exposition zu beginnen.

Tabelle 2 fasst die Empfehlungen für die postexpositionelle Prophylaxe einschließlich der Immunisierung in Abhängigkeit von der Art der Exposition zusammen.

Tabelle 2: Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe in Abhängigkeit von der Art der Exposition

Expositions-kategorie	**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 an Tollwut erkrankten Tieres oder Menschen	Keine, sofern ein zuverlässiger Fallbericht vorliegt.
II	Knabbern an der unbedeckten Haut Kleinere, nicht blutende Kratzer oder Abschürfungen	Sofortige Impfstoffverabreichung[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 so bald wie möglich nach Beginn der postexpositionellen Prophylaxe. Tollwut-Immunglobulin kann bis zu 7 Tage nach Verabreichung der ersten Impfstoffdosis 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 insbesondere 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.

Zur postexpositionellen Prophylaxe für zuvor ungeimpfte Personen sollte der Impfstoff gemäß Tabelle 3 verabreicht werden.

Tabelle 3: Postexpositionelle Impfschemata für zuvor ungeimpfte Personen

	Essen-Impfschema (5 Dosen)	*Zagreb-Impfschema (4 Dosen)*	*Verkürztes Essen-Impfschema (4 Dosen)*[2]
1. Dosis	Tag 0	Tag 0, 2 Dosen[1]	Tag 0
2. Dosis	Tag 3		Tag 3
3. Dosis	Tag 7	Tag 7	Tag 7
4. Dosis	Tag 14	Tag 21	Tag 14
5. Dosis	Tag 28		

[1] Je eine Injektion in jeden M. deltoideus oder seitlich in jeden Oberschenkel
[2] Dieses verkürzte Essen-Impfschema kann als Alternative bei gesunden, immunkompetenten Personen angewendet werden, vorausgesetzt sie erhalten eine Wundversorgung sowie Tollwut-Immunglobulin im Fall von Expositionen der Kategorie III und Kategorie II.

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

Bei immungeschwächten Personen mit Expositionen der Kategorie II und III sind 5 Dosen in Kombination mit umfassender Wundversorgung und lokaler Infiltration von Tollwut-Immunglobulin wie in Tabelle 4 beschrieben zu verabreichen.

Tabelle 4: Postexpositionelle Impfschemata für immungeschwächte Personen

	Essen-Impfschema	*Alternatives Essen-Impfschema*
1. Dosis	Tag 0	Tag 0, 2 Dosen[1]
2. Dosis	Tag 3	Tag 3
3. Dosis	Tag 7	Tag 7
4. Dosis	Tag 14	Tag 14
5. Dosis	Tag 28	Tag 28

[1] Am Tag 0 können zwei Impfstoffdosen verabreicht werden, also je eine Einzeldosis (1,0 ml) in den rechten und linken M. deltoideus (bei kleinen Kindern je eine Einzeldosis in den anterolateralen Bereich des rechten und linken Oberschenkels). Dadurch ergeben sich insgesamt 6 Dosen.

Wenn möglich, sollte 2 bis 4 Wochen (vorzugsweise an Tag 14) nach Beginn der Immunisierung die Tollwutvirus-neutralisierende Antikörperreaktion bestimmt werden, um festzustellen, ob eine zusätzliche Impfstoffdosis erforderlich ist. Immunsuppressiva sollten während der postexpositionellen Prophylaxe nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist zur Behandlung anderer Erkrankungen notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche erhalten dieselbe Dosis wie Erwachsene (1,0 ml).

Art der Anwendung

Rabipur ist ausschließlich intramuskulär zu injizieren. Bei Erwachsenen und Kindern im Alter ab 2 Jahren wird der Impfstoff in den M. deltoideus verabreicht; bei Kindern unter 2 Jahren wird die Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels empfohlen.

Hinweise zur Rekonstitution des Impfstoffes vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Präexpositionelle Prophylaxe (PrEP)

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

Bei Personen, die an einer schweren, mit Fieber einhergehenden Erkrankung leiden, sollte die Impfung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird möglicherweise nicht bei allen Geimpften eine schützende Immunantwort erzielt.

Personen mit akuten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen sollten frühestens 2 Wochen nach Genesung geimpft werden. Die Impfung sollte nicht wegen eines leichten Infekts zurückgestellt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen (nur PEP)

Nach Impfung mit Rabipur sind anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Schock aufgetreten. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets entsprechende medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten sofort verfügbar sein.

Rabipur enthält den sonstigen Bestandteil Polygelin, Rückstände von Hühnereiweiß (z. B. Ovalbumin) und humanem Serumalbumin und kann Spuren von Antibiotika enthalten (siehe Abschnitt 2). In Fällen, in denen Personen nach Exposition gegenüber einer dieser Substanzen mit klinischen Symptomen einer Anaphylaxie, wie beispielsweise generalisierte Urtikaria, Ödemen der oberen Atemwege (Lippen, Zunge, Rachen, Kehlkopf oder Epiglottis), Laryngospasmus oder Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder Schock reagiert haben, sollte die Impfung nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, welches die Fähigkeit und Möglichkeit zur Behandlung von Anaphylaxie nach der Impfung besitzt.

Reaktionen des zentralen Nervensystems

Enzephalitis und Guillain-Barré-Syndrom sind in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung von Rabipur aufgetreten (siehe auch Abschnitt 4.8). Eine Entscheidung gegen die Fortsetzung der Immunisierung muss sorgfältig gegen das Risiko des Patienten abgewogen werden, an Tollwut zu erkranken.

Art der Anwendung

Rabipur darf unter keinen Umständen intraglutäal oder subkutan injiziert werden, da hierdurch möglicherweise nicht zuverlässig eine ausreichende Immunantwort erzielt werden kann.

Eine unbeabsichtigte intravasale Injektion kann systemische Reaktionen einschließlich Schock zur Folge haben. Nicht intravasal injizieren.

Angstbedingte Reaktionen

Im Zusammenhang mit Impfungen können angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen, als psychogene Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Vorfeld sind unbedingt geeignete Maßnahmen zur Verhinderung von Verletzungen im Falle einer Ohnmacht zu ergreifen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden.

Wenn zusätzlich zur Impfung mit Rabipur die Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin indiziert ist, muss dieses an einer anderen Körperstelle als die Impfung verabreicht werden.

Verfügbare klinische Daten unterstützen die gleichzeitige Verabreichung von Rabipur mit inaktiviertem Japanische Enzephalitis (JE)-Impfstoff und Meningokokken-Gruppen A-, C-, W135-, Y-Konjugat-Impfstoff bei Erwachsenen; für Kinder und Jugendliche liegen begrenzte Daten vor.

Fast alle Erwachsenen erzielten innerhalb von 7 Tagen nach Abschluss der Grundimmunisierung mit drei Dosen Rabipur (i.m.), gleichzeitig verabreicht mit inaktiviertem JE-Impfstoff entweder nach dem PrEP-Schnellschema oder dem konventionellen PrEP-Schema, eine ausreichende Immunantwort (Tollwutvirus-neutralisierende Antikörper [RVNA] ≥ 0,5 I.E./ml). Ab Tag 57 nach der Impfung wurde ein schnellerer Abfall der Immunantwort auf den Tollwut-Impfstoff bei Personen beobachtet, die gleichzeitig mit JE-Impfstoff nach dem PrEP-Schnellschema immunisiert wurden, im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung nach dem konventionellen PrEP-Schema und der alleinigen Verabreichung des Tollwut-Impfstoffes nach dem konventionellen PrEP-Schema. An Tag 366 lag der prozentuale Anteil an Probanden mit RVNA-Konzentrationen ≥ 0,5 I.E./ml für die Impfkohorte Tollwut/JE/Schnellschema bei 68 %, für Tollwut/JE/konventionelles Schema bei 76 % und für Tollwut/konventionelles Schema bei 80 %.

Alle Erwachsenen erzielten innerhalb von 28 Tagen nach Abschluss der Grundimmunisierung mit drei Dosen Rabipur (i.m.), gleichzeitig verabreicht mit Meningokokken-Gruppen A-, C-, W135-, Y-Konjugat-Impfstoff nach dem empfohlenen konventionellen Schema, eine ausreichende Immunantwort (RVNA ≥ 0,5 I.E./ml).

Gleichzeitig verabreichte Impfstoffe müssen immer an separaten Injektionsstellen, vorzugsweise an kontralateralen Extremitäten, verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es wurden keine Fälle von Schädigungen, die auf die Anwendung von Rabipur während der Schwangerschaft zurückzuführen sind, beobachtet.

Rabipur kann Schwangeren 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, wurde kein Risiko für den Säugling festgestellt.

Rabipur kann stillenden Frauen verabreicht werden, wenn eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich ist.

Der Impfstoff kann auch für eine präexpositionelle Prophylaxe stillenden Frauen 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

Einige der in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils
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. Leichte allergische Reaktionen auf Rabipur (d. h. Überempfindlichkeit), einschließlich Hautausschläge (sehr häufig) und Urtikaria (häufig) können nach der Impfung auftreten. Diese Reaktionen sind in der Regel mild ausgeprägt und klingen typischerweise innerhalb von ein paar Tagen ab.

In sehr seltenen Fällen wurde nach Impfung mit Rabipur von Symptomen einer Enzephalitis und einem Guillain-Barré-Syndrom berichtet.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten, aktiv erfragten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (30 – 85 %) oder Verhärtung an der Injektionsstelle (15 – 35 %). Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegend und klangen innerhalb von 24 bis 48 Stunden ab.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Impfung gesehen wird, werden nach Häufigkeiten aufgeführt.

Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Zusätzlich zu den Berichten aus klinischen Studien sind die seit der Markteinführung weltweit für Rabipur freiwillig gemeldeten Nebenwirkungen in der Liste aufgeführt. Diese Nebenwirkungen werden auf freiwilliger Basis aus einer Population unbekannter Größe gemeldet und wurden aufgrund ihres Schweregrades, der Häufigkeit der Meldung, des kausalen Zusammenhangs mit Rabipur oder einer Kombination dieser Faktoren aufgenommen.

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die während klinischer Studien sowie der Anwendungserfahrung nach Markteinführung berichtet wurden

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

* Zusätzliche Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

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

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: J07B G01

Wirkmechanismus

Rabipur induziert eine Stimulation von Lymphozyten und Antikörper-sezernierenden Plasmazellen, was zu einer Produktion von RVNA führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Präexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien mit zuvor ungeimpften Probanden erreichten fast alle Personen 3 bis 4 Wochen nach Abschluss einer Grundimmunisierung mit drei Injektionen von Rabipur, die intramuskulär nach dem empfohlenen Impfschema verabreicht wurden, eine ausreichende Immunantwort (RVNA ≥ 0,5 I.E./ml).

Die Persistenz der ausreichenden Immunantwort (RVNA ≥ 0,5 I.E./ml) über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach Grundimmunisierung mit Rabipur ohne Auffrischimpfungen konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden. Da Antikörperkonzentrationen langsam abfallen, können Auffrischimpfungen erforderlich sein, um Antikörpertiter über 0,5 I.E./ml aufrechtzuerhalten.

Der Zeitpunkt für Auffrischimpfungen nach Grundimmunisierung entsprechend dem Schnellschema oder nach gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Impfstoffen wurde bisher nicht festgelegt. Aufgrund eines schnelleren Abfalls der Immunantwort im Vergleich zum konventionellen Schema sollte eine Auffrischimpfung möglicherweise in einem kürzeren Abstand zur Grundimmunisierung verabreicht werden als nach Grundimmunisierung entsprechend dem konventionellen Schema (siehe Abschnitt 4.2).

In einer klinischen Prüfung rief eine Auffrischimpfung 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 Zellkultur-Tollwut-Impfstoff (HDCV) immunisiert wurden, eine schnelle anamnestische Antwort nach Auffrischimpfung mit Rabipur entwickelten.

Postexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien rief Rabipur bei fast allen Probanden bis zum Tag 14 oder 30 ausreichend neutralisierende Antikörper (≥ 0,5 I.E./ml) hervor, wenn es nach dem Essen-Impfschema bestehend

aus 5 Dosen (je 1,0 ml i.m. an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28) oder nach dem Zagreb-Impfschema bestehend aus 4 Dosen (je 1,0 ml i.m. an den Tagen 0 [2 Dosen], 7, 21) verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Verabreichung von humanem Tollwut-Immunglobulin mit der ersten Dosis des Tollwut-Impfstoffes verursachte einen leichten Abfall der GMCs (Essen-Impfschema), der jedoch nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

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 erbrachten 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
Saccharose

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Rabipur nicht in derselben 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 Durchstechflasche und Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach 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 (Glas Typ I) mit gefriergetrocknetem Impfstoff mit Stopfen (Chlorbutyl oder Brombutyl)

1 Einweg-Fertigspritze (Glas Typ I) mit sterilem Lösungsmittel zur Rekonstitution (1 ml)
- entweder mit einer weißen manipulationssicheren Verschlusskappe (Polypropylen), einer Spitzenabdeckung (Brombutyl) und einem Kolbenstopfen (Brombutyl)
- oder mit einem durchsichtigen Schraubdeckel (Polypropylen), einer Spitzenabdeckung (Isopren-Brombutyl) und einem Kolbenstopfen (Isopren-Brombutyl)

2 identische Nadeln (25 Gauge, 25 mm) – eine zur Rekonstitution und eine zur Verabreichung.

Packungsgrößen:
- 1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze mit weißer manipulationssicherer Verschlusskappe mit Nadeln,
- 1 Durchstechflasche und 1 Fertigspritze mit durchsichtigem Schraubdeckel mit Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es gibt zwei Arten von Fertigspritzen, die sich durch ihre Art der Schutzkappe unterscheiden.

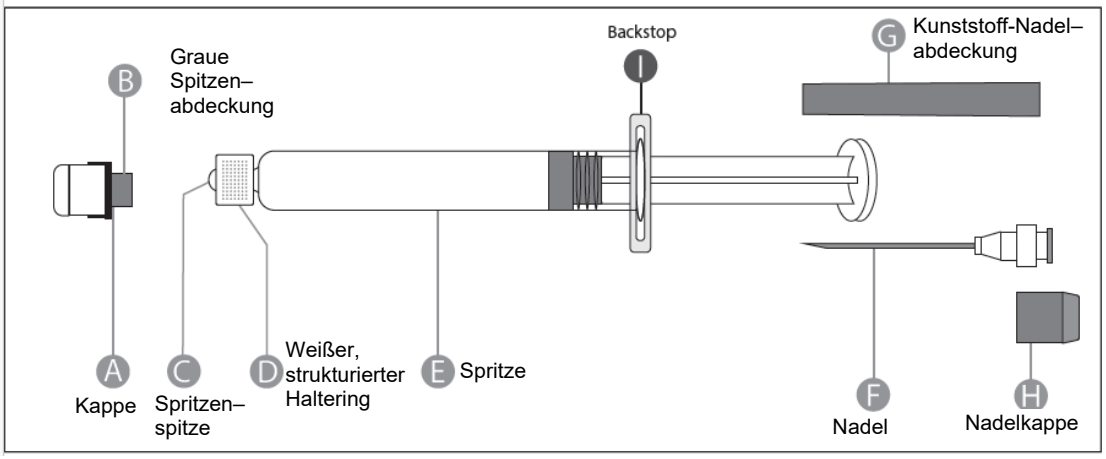
Beide Spritzentypen sind mit einem Backstop ausgestattet, der die Handhabung und Verabreichung der Injektion erleichtert. Darüber hinaus verringert der Backstop den Öffnungsdurchmesser des Spritzenkörpers und vergrößert gleichzeitig den Fingerflansch mit ergonomisch geformten Flügeln. Dadurch wird verhindert, dass der Kolbenstopfen versehentlich aus der Spritze herausgezogen wird.

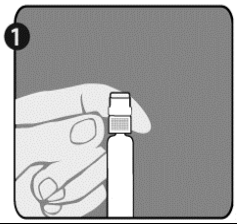
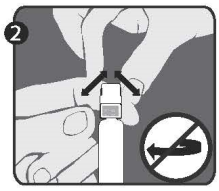
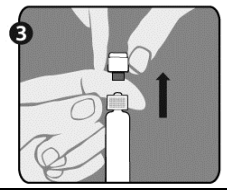
Bevor Sie Rabipur für die Verabreichung vorbereiten, identifizieren Sie den Fertigspritzentyp in Ihrer Packung (entweder mit weißer originalitätsgesicherter Verschlusskappe oder mit durchsichtigem Schraubdeckel) und befolgen Sie die Anweisungen für die entsprechende in der Packung enthaltene Fertigspritze.

Gebrauchsanleitung für Rabipur Einweg-Fertigspritze:

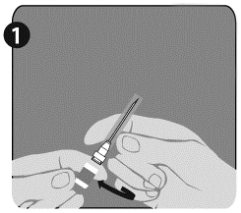
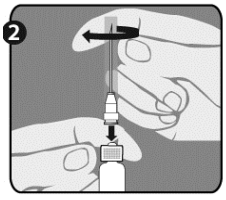
Fertigspritze mit weißer manipulationssicherer Verschlusskappe:





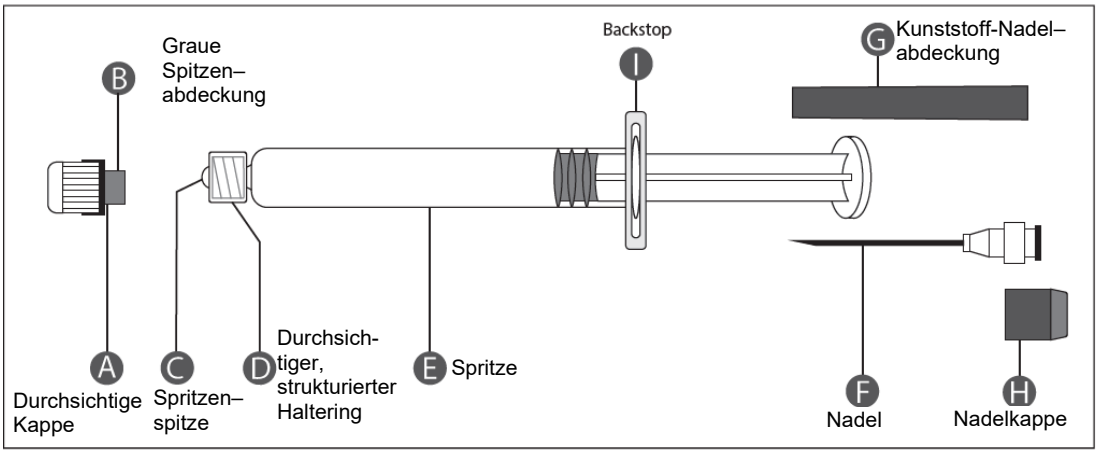
Schritt 1: Halten Sie die Spritze (E) mit einer Hand so, dass die Kappe nach oben zeigt. Halten Sie die Spritze ausschließlich am weißen, strukturierten Haltering (D).	
Schritt 2: Greifen Sie mit der anderen Hand die Kappe (A) und bewegen Sie sie kräftig hin und her, um ihre Verbindung mit dem Haltering (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 Spritzenspitze (C).	

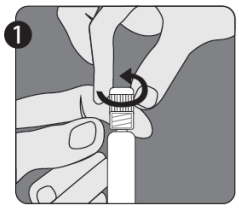
Anbringen der Nadel (diese Anleitung gilt für beide bereitgestellten Nadeln):

Schritt 1: Drehen Sie die Nadelkappe (H) von einer der beiden identischen Nadeln ab. Diese Nadel wird zur Rekonstitution verwendet. Entfernen Sie nicht die Kunststoffabdeckung (G).	
Schritt 2: Halten Sie die Spritze (E) mit einer Hand am weißen, strukturierten Haltering (D) fest. Setzen Sie mit der anderen Hand diese 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.	

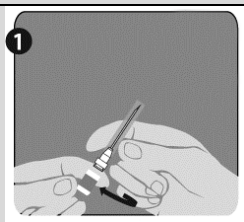
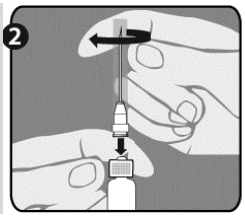
Fertigspritze mit durchsichtigem Schraubdeckel:





Schritt 1: Halten Sie die Spritze mit einer Hand so, dass die Kappe nach oben zeigt. Halten Sie die Spritze ausschließlich am durchsichtigen, strukturierten Haltering (D). **Schrauben Sie die Kappe (A) durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn ab.**	

Anbringen der Nadel (diese Anleitung gilt für beide bereitgestellten Nadeln):

Schritt 1: Drehen Sie die Nadelkappe (H) von einer der beiden identischen Nadeln ab. Diese Nadel wird zur Rekonstitution verwendet. Entfernen Sie nicht die Kunststoffabdeckung (G).	
Schritt 2: Halten Sie die Spritze mit einer Hand am durchsichtigen, strukturierten Haltering (D) fest. Setzen Sie mit der anderen Hand diese Nadel (F) auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn, bis Sie einen leichten Widerstand spüren. Nach dem Einrasten entfernen Sie die Kunststoffabdeckung (G) der Nadel. Die Spritze ist nun einsatzbereit.	

Anleitung zur Rekonstitution von Rabipur mit der Fertigspritze:

Der Impfstoff ist sowohl vor als auch nach der Rekonstitution per Augenschein auf Fremdpartikel und/oder physikalische Veränderungen/Verfärbungen zu untersuchen. Der Impfstoff darf bei Veränderung des Aussehens nicht verwendet werden.

Der rekonstituierte Impfstoff ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht rosafarben.

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 des Impfstoffes 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 des Impfstoffes führt.
Die Länge der Nadel reicht nicht bis zum Boden der Durchstechflasche, daher muss die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht und die Nadel bis in die Nähe des Stopfens zurückgezogen werden. Dadurch kann die gesamte Menge der Impfstofflösung aus der Durchstechflasche entnommen werden.

Nach Entnahme des gelösten Impfstoffes entfernen Sie die Kappe von der zweiten Nadel (wie in Schritt 1 für die Nadeln beschrieben) und ersetzen Sie die Nadel, die Sie zur Rekonstitution verwendet haben, durch die zweite Nadel, die zur Verabreichung verwendet werden soll. Verwenden Sie nicht die gleiche Nadel für die Rekonstitution und die Verabreichung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

PEI.H.11793.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.05.2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

03/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig