FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verorab Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
Tollwut-Impfstoff, inaktiviert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach der Rekonstitution mit 0,5 ml Lösungsmittel enthält 1 Durchstechflasche:

Tollwutvirus[a], WISTAR-Tollwut-PM/WI38 1503-3M-Stamm (inaktiviert) .....3,25 I. E.[b]

[a]Hergestellt in Vero-Zellen.
[b]Menge gemessen mit dem ELISA-Test gegen den internationalen Standard.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Phenylalanin ..... 4,1 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Verorab kann Spuren von Polymyxin B, Streptomycin und Neomycin enthalten, die im Herstellungsprozess verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension.
Vor der Rekonstitution ist das Pulver gleichmäßig weiß.
Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verorab ist indiziert zur präexpositionellen und postexpositionellen Prophylaxe gegen Tollwut in allen Altersgruppen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Verorab sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 ml des rekonstituierten Impfstoffs intramuskulär (i. m.) oder 0,1 ml des rekonstituierten Impfstoffs intradermal (i. d.) an jeder Injektionsstelle.

Präexpositionelle Prophylaxe
Für die präexpositionelle Grundimmunisierung können Personen gemäß einem der in Tabelle 1 dargestellten Impfschemata und, sofern verfügbar, gemäß den lokalen offiziellen Empfehlungen geimpft werden:

Tabelle 1: Präexpositionelle Impfschemata

	Tag 0	**Tag 7**	**Tag 21 oder 28**
Intramuskuläre Anwendung (0,5 ml pro Dosis)			
3-Dosen-Impfschema i. m. Anwendung – 0,5 ml	1 Dosis	1 Dosis	1 Dosis
Einwöchiges Impfschema [a] i. m. Anwendung – 0,5 ml	1 Dosis	1 Dosis	
Intradermale Anwendung (0,1 ml pro Dosis)			
Einwöchiges Impfschema [a] i. d. Anwendung – 0,1 ml	2 Dosen [b]	2 Dosen [b]	

a - Dieses Impfschema sollte nicht bei immunsupprimierten Personen angewendet werden (siehe Unterabschnitt „Immunsupprimierte Personen“).

b - Eine Injektion in jeden Arm (bei Erwachsenen und Kindern) oder in jeden anterolateralen Oberschenkel (bei Säuglingen und Kleinkindern).

Auffrischimpfungen werden auf Grundlage des Expositionsrisikos sowie serologischer Tests zum Nachweis Tollwutvirus-neutralisierender Antikörper (≥ 0,5 I. E./ml) festgelegt. Eine Auffrischimpfung besteht aus einer Dosis zu 0,5 ml, die intramuskulär verabreicht wird, oder aus einer Dosis zu 0,1 ml, die intradermal verabreicht wird, gemäß den Empfehlungen der WHO.

Verorab kann als Auffrischimpfung nach einer Grundimmunisierung mit einem in einer Zellkultur hergestellten Tollwut-Impfstoff angewendet werden (ein in Vero-Zellen oder humanen diploiden Zellen [HDCV] hergestellter Tollwut-Impfstoff).

Postexpositionelle Prophylaxe
Die postexpositionelle Prophylaxe sollte so bald wie möglich nach Verdacht auf Tollwut-Exposition eingeleitet werden.

In allen Fällen muss die richtige Wundversorgung (gründliche Spülung und Waschen aller Bisswunden und Kratzer mit Seife oder Reinigungsmittel und reichlich Wasser und/oder viruziden Mitteln) sofort oder so bald wie möglich nach der Exposition durchgeführt werden. Dies muss vor der Verabreichung von Tollwut-Impfstoff oder Tollwut-Immunglobulin durchgeführt werden, wenn diese indiziert sind.

Tabelle 2: WHO-Leitfaden zur postexpositionellen Prophylaxe in Abhängigkeit vom Schweregrad der Exposition (gemäß den nationalen offiziellen Empfehlungen anzupassen)

Expositionskategorie	**Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild- oder Haustier oder durch ein Tier, welches nicht zur Testung zur Verfügung steht**	**Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe**
I.	Berühren oder Füttern von Tieren. Belecken der intakten Haut (keine Exposition).	Nicht erforderlich, wenn eine verlässliche Kontaktbeschreibung vorliegt.[(a)]

Expositionskategorie	**Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild- oder Haustier oder durch ein Tier, welches nicht zur Testung zur Verfügung steht**	**Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe**
II.	Knabbern an unbedeckter Haut. Nicht blutende, leichtere Kratzer oder Abschürfungen (Exposition).	Sofortige Impfung gegen Tollwut. Abbruch der Behandlung, wenn das Tier nach 10-tägiger Beobachtung[(b)] gesund ist oder wenn der mit geeigneten Labormethoden durchgeführte Test auf Tollwut negativ ausfällt. Als Kategorie III zu behandeln, wenn es sich um eine Fledermaus-Exposition handelt.
III.	Einzelne oder mehrere transdermale Bissverletzungen[(c)] oder Kratzer, Kontamination der beschädigten Haut oder der Schleimhäute mit Speichel (z. B. durch Lecken), Exposition gegenüber Fledermäusen (schwerwiegende Exposition).	Sofortige Impfung gegen Tollwut und Gabe von Tollwut-Immunglobulin, vorzugsweise so bald wie möglich nach Beginn der postexpositionellen Prophylaxe. Tollwut-Immunglobuline können bis zu 7 Tage nach der ersten Impfstoffgabe injiziert werden. Abbruch der Behandlung, wenn das Tier nach 10-tägiger Beobachtung[(b)] gesund ist oder wenn der mit geeigneten Labormethoden durchgeführte Test auf Tollwut negativ ausfällt.

[(a)]Wenn es sich bei dem Tier um einen anscheinend gesunden Hund oder eine anscheinend gesunde Katze handelt, das in einem Gebiet mit niedrigem Tollwutrisiko lebt und unter tierärztliche Beobachtung gestellt wird, kann die Behandlung verschoben werden.
[(b)]Dieser Beobachtungszeitraum gilt nur für Katzen und Hunde. Mit Ausnahme bedrohter oder gefährdeter Arten sollten Haus- und Wildtiere, bei denen der Verdacht auf Tollwut besteht, eingeschläfert und ihr Gewebe durch geeignete Labortechniken auf Vorhandensein des Tollwutvirus untersucht werden.
[(c)]Bisse, insbesondere an Kopf, Hals, Gesicht, Händen und Genitalien, werden aufgrund der ausgeprägten Innervierung dieser Körperteile als Expositionen der Kategorie III eingestuft.

Postexpositionelle Prophylaxe bei nicht immunisierten Personen
Nicht immunisierte Personen können gemäß einem der in Tabelle 3 dargestellten Impfschemata intramuskulär (i. m.) oder intradermal (i. d.) geimpft werden.

Tabelle 3: Postexpositionelle Prophylaxe bei nicht immunisierten Personen

	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Intramuskuläre Anwendung (0,5 ml pro Dosis)						
i. m. Essen-Impfschema i. m. Anwendung – 0,5 ml/Dosis	1 Dosis	1 Dosis	1 Dosis	1 Dosis	-	1 Dosis
i. m. Zagreb-Impfschema i. m. Anwendung – 0,5 ml/Dosis	2 Dosen[(a)]	-	1 Dosis	-	1 Dosis	-

	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Intradermale Anwendung[(d)] (0,1 ml pro Dosis)						
i. d. New-Thailand-Red-Cross-(TRC-)Impfschema i. d. Anwendung – 0,1 ml/Dosis	2 Dosen[(b)]	2 Dosen[(b)]	2 Dosen[(b)]	-	-	2 Dosen[(b)]
i. d. Institute-Pasteur-of-Cambodia-(IPC-)Impfschema i. d. Anwendung – 0,1 ml/Dosis	2 Dosen[(b)]	2 Dosen[(b)]	2 Dosen[(b)]	-	-	-
i. d. 4-Stellen/1-Woche-Impfschema i. d. Anwendung – 0,1 ml/Dosis	4 Dosen[(c)]	4 Dosen[(c)]	4 Dosen[(c)]	-	-	-

[(a)]Eine i. m. Injektion in den anterolateralen Bereich eines jeden Oberschenkels (bei Säuglingen und Kleinkindern) oder in jeden Deltamuskel (bei älteren Kindern und Erwachsenen).
[(b)]Zur Injektion an 2 separaten Stellen, wenn möglich kontralateral.
[(c)]Zur Injektion an 4 separaten Stellen.
[(d)]Siehe Abschnitt 5.1.

Unabhängig vom verwendeten Impfschema sollte die Impfung nicht abgebrochen werden, es sei denn, das Tier wird für frei von Tollwut erklärt.

Tollwut-Immunglobuline sollten im Falle einer Exposition der Klasse III gleichzeitig mit dem Impfstoff verabreicht werden (WHO-Klassifikation siehe Tabelle 2). Wenn möglich, sollte jede Dosis des Impfstoffs an einer von den Verabreichungsstellen des Immunglobulins entfernten Körperstelle verabreicht werden.

Postexpositionelle Prophylaxe für bereits immunisierte Personen
Gemäß den offiziellen Empfehlungen trifft dies auf Personen zu, die bereits eine präexpositionelle Prophylaxe oder eine postexpositionelle Prophylaxe erhalten haben oder die eine postexpositionelle Prophylaxe abgebrochen haben, nachdem sie mindestens zwei Dosen des in einer Zellkultur hergestellten Impfstoffs verabreicht bekommen haben.

Personen, die bereits immunisiert sind, müssen je 1 Impfdosis (0,5 ml intramuskulär oder 0,1 ml intradermal) an Tag (T) 0 und an T3 erhalten. Alternativ können 4 intradermale Injektionen zu je 0,1 ml an 4 verschiedenen Stellen an T0 verabreicht werden. Tollwut-Immunglobuline sind in diesem Fall nicht indiziert.

Immunsupprimierte Personen
- Präexpositionelle Prophylaxe

Es sollte ein 3-Dosen-Impfschema verwendet werden (aufgeführt im Unterabschnitt „Präexpositionelle Prophylaxe“) und 2 bis 4 Wochen nach der letzten Dosis eine serologische Untersuchung auf neutralisierende Antikörper durchgeführt werden, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Impfdosis festzustellen.

- Postexpositionelle Prophylaxe

Nach der Exposition sollte ein vollständiges Impfschema verabreicht werden. Bei einer Exposition der Kategorien II oder III sollte Tollwut-Immunglobulin auch gleichzeitig mit dem Impfstoff verabreicht werden (siehe Tabelle 2).

Kinder und Jugendliche
Kinder sollten die gleiche Dosis erhalten wie Erwachsene.

Art der Anwendung

- Intramuskuläre Anwendung (i. m.)

Der Impfstoff wird bei Säuglingen und Kleinkindern in den anterolateralen Bereich des Oberschenkelmuskels und bei älteren Kindern und Erwachsenen in den Deltamuskel verabreicht.

- Intradermale Anwendung (i. d.)

Der Impfstoff wird bevorzugt in den Oberarm oder Unterarm verabreicht.

Nicht in die Gesäßregion injizieren.

Nicht intravasal injizieren.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Präexpositionelle Prophylaxe
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen Polymyxin B, gegen Streptomycin, gegen Neomycin oder ein Antibiotikum derselben Klasse bei einer früheren Verabreichung oder gegen einen Impfstoff, der die gleichen Bestandteile enthält.

Im Falle von fieberhaften oder akuten Erkrankungen sollte die Impfung verschoben werden.

Postexpositionelle Prophylaxe
Angesichts des tödlichen Ausgangs einer nachgewiesenen Tollwutinfektion gibt es keine Kontraindikationen für die postexpositionelle Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Besondere Warnhinweise
Wie bei allen Impfstoffen schützt Verorab möglicherweise nicht 100 % der geimpften Personen.

Mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit bekannter Allergie gegen Polymyxin B, gegen Streptomycin, gegen Neomycin (vorhanden als Spuren im Impfstoff) oder ein Antibiotikum derselben Klasse.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die Empfehlungen zum Impfschema sind genauestens zu befolgen.

Die Notwendigkeit serologischer Untersuchungen (zur Beurteilung der Serokonversion bei Personen) ist in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen festzulegen.

Wenn der Impfstoff bei Personen mit bekannter Immundefizienz aufgrund einer immunsuppressiven Erkrankung oder einer gleichzeitigen immunsuppressiven Behandlung (einschließlich Kortikosteroiden) verabreicht wird, müssen 2 bis 4 Wochen nach der Impfung serologische Untersuchungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass eine schützende Immunantwort erzielt wurde. Im Falle einer postexpositionellen Impfung muss ein vollständiges Impfschema verabreicht werden. Bei einer Exposition der Kategorie II oder III muss Tollwut-Immunglobulin ebenfalls gleichzeitig mit dem Impfstoff verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht intravasal injizieren: Es ist sicherzustellen, dass die Nadel in kein Blutgefäß eingeführt wird.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes, insbesondere postexpositionell bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Polymyxin B, gegen Streptomycin, gegen Neomycin oder ein Antibiotikum derselben Klasse, eine geeignete medizinische Behandlung und Überwachung unmittelbar verfügbar sein.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen ist Verorab mit Vorsicht bei Personen zu verabreichen, die an Thrombozytopenie oder Gerinnungsstörungen leiden, da die intramuskuläre Injektion bei diesen Personen Blutungen hervorrufen kann.

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingter Reaktionen, können nach oder auch vor einer Impfung als psychogene Reaktion auf die Injektion mit einer Nadel auftreten. Dies kann einhergehen mit verschiedenen neurologischen Anzeichen wie vorübergehender Sehstörung und Parästhesie. Dabei ist es wichtig, Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch die Ohnmacht zu verhindern.

Spritzen ohne feststehende Nadel
Die Verschlusskappen der Spritzen ohne feststehende Nadel enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat, das bei Latex-empfindlichen Personen schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Verorab enthält Phenylalanin, Kalium und Natrium
Verorab enthält 4,1 Mikrogramm Phenylalanin pro 0,5-ml-Dosis, entsprechend 0,068 Mikrogramm/kg bei einer 60 kg schweren Person. Phenylalanin kann für Menschen schädlich sein, die eine Phenylketonurie (PKU) haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

Verorab enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“ und „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche
Bei der Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (Geburt in der 28. Schwangerschaftswoche oder früher), insbesondere von solchen mit einer Lungenunreife in der Vorgeschichte, sollten das potenzielle Risiko einer Apnoe berücksichtigt und die Notwendigkeit einer Atemüberwachung über 48 bis 72 Stunden erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Behandlung mit Immunsuppressiva, einschließlich längerer systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden, kann die Antikörperbildung beeinflussen und den Impferfolg einschränken. Daher wird empfohlen, eine serologische Untersuchung 2 bis 4 Wochen nach der Impfung durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2.).

Verorab kann gleichzeitig mit einem Vi-Typhus-Polysaccharid-Impfstoff während desselben Impftermins an zwei verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Keinesfalls dürfen Tollwut-Immunglobuline oder ein anderes Arzneimittel zusammen mit dem Tollwut-Impfstoff in derselben Spritze gemischt oder in dieselbe Körperstelle injiziert werden (siehe Abschnitt 6.2).

Da Tollwut-Immunglobuline die Entwicklung der Immunantwort auf den Tollwut-Impfstoff beeinträchtigen, sollten die Empfehlungen zur Verabreichung von Tollwut-Immunglobulinen strengstens befolgt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Verorab bei Schwangeren vor. Mit diesem Impfstoff wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Präexpositionelle Prophylaxe
Angesichts der Schwere der Erkrankung sollte die Impfung schwangerer Frauen nur nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß dem üblichen Impfschema verabreicht werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Postexpositionelle Prophylaxe
Angesichts der Schwere der Erkrankung kann der Impfstoff während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Verorab in die Muttermilch übergeht. Es wurde kein Risiko für gestillte Säuglinge identifiziert. Es wird auch kein Risiko erwartet.
Verorab kann stillenden Frauen nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Fertilität
Verorab wurde nicht in Fertilitätsstudien untersucht.

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

Nach der Impfung wurde öfter über Schwindelgefühl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dadurch kann die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinflusst werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien erhielten mehr als 13 000 Studienteilnehmer, darunter etwa 1 000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, mindestens eine Dosis Verorab.

Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mittelschwer und traten innerhalb von drei Tagen nach der Impfung auf. Die meisten Reaktionen klangen spontan ein bis drei Tage nach dem Auftreten ab.

Die häufigsten Nebenwirkungen in allen Altersgruppen (außer bei Säuglingen/Kleinkindern unter 24 Monaten) waren Kopfschmerzen, Unwohlsein, Myalgie und Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Erythem und Schwellung) traten nach einer i. d. Injektion häufiger auf als nach einer i. m. Injektion. Schmerzen waren die häufigste Reaktion an der Injektionsstelle für beide Anwendungsarten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und der weltweiten Überwachung nach Markteinführung berichtet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit gegliedert, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst aufgeführt werden. Dabei finden die folgenden Kategorien Anwendung:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

NEBENWIRKUNGEN	**Erwachsene (≥ 18 Jahre)**	**Kinder und Jugendliche** unter 18 Jahren
	HÄUFIGKEIT	**HÄUFIGKEIT**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphadenopathie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Allergische Reaktionen (z. B. Ausschlag, Urtikaria, Pruritus)	Gelegentlich	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindelgefühl/Vertigo	Gelegentlich	-
Reizbarkeit (bei Säuglingen/Kleinkindern)	-	Sehr häufig
Somnolenz (bei Säuglingen/Kleinkindern)	-	Sehr häufig
Schlaflosigkeit (bei Säuglingen/Kleinkindern)	-	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Hörsturz, der andauern kann	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	Selten	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Gelegentlich	-
Abdominalschmerz	Gelegentlich	Gelegentlich
Diarrhö	Gelegentlich	-
Erbrechen	-	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig
Arthralgie	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Schmerzen an der Injektionsstelle (i. m. Anwendung)	Sehr häufig	Sehr häufig
Schmerzen an der Injektionsstelle (i. d. Anwendung)	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythem an der Injektionsstelle (i. m. Anwendung)	Häufig	Häufig
Erythem an der Injektionsstelle (i. d. Anwendung)	Sehr häufig	Sehr häufig
Jucken an der Injektionsstelle (i. m. Anwendung)	Häufig	-
Jucken an der Injektionsstelle (i. d. Anwendung)	Häufig	Gelegentlich
Schwellung an der Injektionsstelle (i. m. Anwendung)	Häufig	Häufig
Schwellung an der Injektionsstelle (i. d. Anwendung)	Häufig	Sehr häufig
Verhärtung an der Injektionsstelle (i. m. Anwendung)	Häufig	-
Injektionsstelle Hämatom (i. d. Anwendung)	Gelegentlich	
Unwohlsein	Sehr häufig	Sehr häufig
Influenzaartiges Syndrom	Häufig	
Fieber	Häufig	Häufig
Asthenie	Gelegentlich	-
Schüttelfrost	Gelegentlich	Gelegentlich
Untröstliches Weinen (bei Säuglingen/Kleinkindern)	-	Sehr häufig

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 über das jeweilige nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland:
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Tollwut-Impfstoffe, ATC-Code: J07BG01.

Wirkmechanismus
Nach der Impfung erfolgt der Schutz durch die Induktion von Tollwutvirus-neutralisierenden Antikörpern (RVNA).

Es wurden klinische Studien durchgeführt, um die Immunogenität des Impfstoffs bei der postexpositionellen und präexpositionellen Prophylaxe zu untersuchen. Ein RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml wird von der WHO als schützend angesehen.

Präexpositionelle Prophylaxe
In klinischen Studien zur Beurteilung eines 3-Dosen-Impfschemas (T0, T7, T28 [oder T21]) bei Erwachsenen und Kindern erreichten alle Studienteilnehmer eine ausreichende Immunantwort mit RVNA-Titern von ≥ 0,5 I. E./ml bis T14 nach dem Ende der Grundimmunisierung.

Eine zehnjährige Nachbeobachtung bei 49 Studienteilnehmern, die ein 3-Dosen-Schema (T0, T7 und T28), gefolgt von einer Auffrischimpfung ein Jahr später erhielten, zeigte eine persistierende Immunantwort mit RVNA-Titern von ≥ 0,5 I. E./ml bis zu 10 Jahre bei 96,9 % der geimpften Studienteilnehmer.

Das einwöchige Impfschema zur präexpositionellen Prophylaxe nach i. m. Verabreichung (eine 0,5-ml-Dosis an T0 und eine 0,5-ml-Dosis an T7) wurde in einer Studie (VAJ00001) mit 75 Studienteilnehmern (einschließlich 35 Kindern von 2 bis 17 Jahren) beurteilt.
An T21 erreichten 98,6 % der Studienteilnehmer einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml.
Ein Jahr später, nach einer simulierten postexpositionellen Prophylaxe mit zwei 0,5-ml-Dosen, die im Abstand von 3 Tagen (an T0 und T3) intramuskulär injiziert wurden, wurde bei allen

Studienteilnehmern ein hohes und schnelles anamnestisches Ansprechen ab T7 gezeigt (7 Tage nach der ersten postexpositionellen Prophylaxe-Dosis).

In 5 anderen unterstützenden Studien, die mit Verorab bei insgesamt 392 Studienteilnehmern im Rahmen einer Beurteilung eines 3-Dosen-Impfschemas (an T0, T7 und, T21 oder T28; i. m.) durchgeführt wurden, erreichten alle Studienteilnehmer einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml an T21 oder T28 nach den ersten 2 Dosen (an T0 und T7), kurz vor Injektion der dritten Dosis.

Das einwöchige Impfschema zur präexpositionellen Prophylaxe nach intradermaler (i. d.) Verabreichung (zwei 0,1-ml-Dosen an T0 und zwei 0,1-ml-Dosen an T7) wurde in einer Studie mit 75 Studienteilnehmern (einschließlich 36 Kindern von 2 bis 17 Jahren) beurteilt.
An T21 erreichten 97,2 % der Studienteilnehmer einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml.
Ein Jahr später, nach einer simulierten postexpositionellen Prophylaxe mit zwei 0,1-ml-Dosen, die im Abstand von 3 Tagen (an T0 und T3) intradermal injiziert wurden, wurde bei allen Studienteilnehmern ein hohes und schnelles anamnestisches Ansprechen ab T7 gezeigt, mit Ausnahme eines Studienteilnehmers, der zu jedem Zeitpunkt trotz Abschluss aller Studienimpfungen seronegativ blieb.
In einer weiteren unterstützenden Studie, die mit 430 Studienteilnehmern durchgeführt wurde, welche eine 0,1-ml-Dosis Verorab an T0 und eine 0,1-ml-Dosis an T7 intradermal erhielten, erreichten 99,1 % der Studienteilnehmer an T21 einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml.

<u>Postexpositionelle Prophylaxe</u>
In klinischen Studien zur Beurteilung des intramuskulären 5-Dosen-Essen-Impfschemas (T0, T3, T7, T14 und T28) und des intramuskulären 4-Dosen-Zagreb-Impfschemas (2 Dosen an T0, danach 1 Dosis an T7 und 1 Dosis an T21) bei Kindern und bei Erwachsenen erzielte Verorab einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml bei fast allen geimpften Studienteilnehmern an T14 und bei allen geimpften Studienteilnehmern an T28.

Während einer Phase-3-Studie (RAB40) mit 600 exponierten Studienteilnehmern im Alter von 11 Monaten bis 50 Jahren wurden zwei intradermale Postexpositionsprophylaxe-(PEP-)Impfschemata getestet: ein 4-Stellen/1-Woche-Impfschema (4 Dosen an T0, 4 Dosen an T3 und 4 Dosen an T7) mit oder ohne Tollwut-Immunglobulin vom Pferd (ERIG = equine rabies immunoglobulin) an T0 und das Thailand-Red-Cross-(TRC-)Impfschema (2 Dosen an T0, 2 Dosen an T3, 2 Dosen an T7 und 2 Dosen an T28) mit Tollwut-Immunglobulin vom Pferd (ERIG) an T0. Das Institute-Pasteur-of-Cambodia-(IPC-)Impfschema (2 Dosen an T0, T3 und T7) wurde ebenfalls als Teil des TRC-Impfschemas an T14 dokumentiert. Fast alle geimpften Studienteilnehmer (98,8 %) erreichten bis T14 einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. Ein direkter Vergleich der Immunogenität nach i. d. Anwendung im Vergleich zur i. m. Anwendung wurde nicht durchgeführt. Fünf Jahre später war der schützende RVNA-Titer bei mehr als 84 % der Studienteilnehmer erhalten, die ein 4-Stellen/1-Woche-Impfschema mit oder ohne ERIG (84,8 % (112/132) bzw. 97,6 % (123/126)) erhielten, und bei 64,1 % (95 %-KI: 55,1; 72,3) der Studienteilnehmer (82/128), die das TRC-Impfschema mit ERIG erhielten.
Alle Studienteilnehmer sollten 5 Jahre nach dem primären Impfschema eine intradermale 4-Stellen-Auffrischimpfung (simulierte PEP) mit Verorab erhalten. Elf Tage nach der Auffrischimpfung erreichten alle geimpften Studienteilnehmer RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml an T14 (geometrischer Mittelwert des Antikörpertiters [GMT] zwischen 138 und 193 I. E./ml).

In einer anderen Phase-3-Studie (VRV09), in der das TRC-Impfschema beurteilt und das IPC-Impfschema an T14 als Teil des TRC-Impfschemas dokumentiert wurde, erhielten insgesamt 135 Studienteilnehmer (darunter 56 Kinder von 1 bis 17 Jahren und 79 Erwachsene von 18 bis 65 Jahren) Verorab. Erwachsene erhielten gleichzeitig Tollwut-Immunglobulin vom Pferd (ERIG) oder humanes Tollwut-Immunglobulin (HRIG) an T0. An T14 hatten unter den Teilnehmern mit verfügbaren Daten 98 % (48/49) der Kinder einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. 51,9 % (28/54) und 55,6 % (5/9) der Erwachsenen, die gleichzeitig HRIG bzw. ERIG erhielten, hatten einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. An T42 hatten 100 % der Erwachsenen (37/37), die gleichzeitig HRIG erhielten, und 100 % der Kinder (52/52) einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. An T90 hatten 78,4 % (29/37) der Erwachsenen, die

gleichzeitig HRIG erhielten, und 98,1 % (51/52) der Kinder einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. Es gab keine Daten an T42 und T90 für Erwachsene, die ERIG erhielten.

Das IPC-Impfschema wurde auch in einer Beobachtungsstudie unter Real-Life-Bedingungen (RAB56) bei 112 exponierten Studienteilnehmern im Alter von 3 bis 71 Jahren beurteilt, die Verorab erhielten. Vierzehn Studienteilnehmer erhielten gleichzeitig ERIG an T0. Alle Studienteilnehmer (n = 112) erreichten sowohl an T14 als auch an T28 einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml.

Die gleichzeitige Gabe von HRIG oder ERIG mit dem Tollwut-Impfstoff kann aufgrund von Immuninterferenz zu etwas niedrigeren mittleren RVNA-Titern führen.

Die Wirksamkeit von Verorab wurde in einer Phase-4-Studie bei 44 erwachsenen Studienteilnehmern untersucht, die von nachweislich mit Tollwut infizierten Tieren gebissen worden sind. Die Studienteilnehmer erhielten den Impfstoff gemäß dem 5-Dosen-Essen-Impfschema (T0, T3, T7, T14 und T28 zur i. m. Anwendung) und bei Bedarf Immunglobulin. Alle Studienteilnehmer waren drei Jahre nach der postexpositionellen Prophylaxe am Leben.

Kinder und Jugendliche
Insgesamt ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einem RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml in der pädiatrischen Population tendenziell höher im Vergleich zur erwachsenen Population.

Präexpositionelle Prophylaxe
In der Studie (VAJ00001) zur Beurteilung des einwöchigen Impfschemas zur präexpositionellen Prophylaxe nach intradermaler Anwendung (zwei 0,1-ml-Dosen Verorab an T0 und zwei 0,1-ml-Dosen an T7) oder nach i. m. Anwendung (eine 0,5-ml-Dosis Verorab an T0 und eine 0,5-ml-Dosis an T7) bei 71 Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren erreichten alle Kinder einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml an T21. Ein Jahr später, nach einer simulierten postexpositionellen Prophylaxe mit zwei Dosen, die im Abstand von 3 Tagen (an T0 und T3) intramuskulär oder intradermal injiziert wurden, wurde bei allen Studienteilnehmern ein hohes und schnelles anamnestisches Ansprechen ab T7 gezeigt.

Postexpositionelle Prophylaxe
Die Phase-3-Studie (RAB40) untersuchte die beiden intradermalen PEP-Schemata: das 4-Stellen/1-Woche-Impfschema (4 Dosen von 0,1 ml jeweils an T0, T3 und T7) mit und ohne ERIG an T0; sowie das TRC-Impfschema (2 Dosen von 0,1 ml jeweils an T0, T3, T7 und T28) mit ERIG an T0, wobei auch das IPC-Impfschema (2 Dosen von 0,1 ml jeweils an T0, T3 und T7) an T14 als Teil des TRC-Impfschemas dokumentiert wurde. Insgesamt erhielten 319 exponierte Kinder im Alter von 11 Monaten bis 17 Jahren Verorab. An Tag 14 erreichten alle Kinder mit verfügbaren Daten einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. Elf Tage nach einer simulierten PEP mit einem intradermalen „4 Dosen in einem Besuch“-Impfschema (Auffrischimpfung) hatten alle Kinder einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml.
In der anderen Phase-3-Studie (VRV09) zur Beurteilung des TRC-Impfschemas und zur Dokumentation des IPC-Impfschemas an T14 als Teil des TRC-Impfschemas erhielten insgesamt 56 Kinder im Alter von 1 bis 17 Jahren Verorab. An T14 erreichten unter den Kindern mit verfügbaren Daten 98 % (48/49) einen RVNA-Titer ≥ 0,5 I. E./ml. An T42 erreichten 100 % der Kinder (52/52) einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml. An T90 hatten 98,1 % (51/52) der Kinder noch einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml.
In der Beobachtungsstudie unter Real-Life-Bedingungen (RAB56) zur Beurteilung des IPC-Impfschemas erhielten insgesamt 55 exponierte Kinder ab 3 Jahren Verorab. Sowohl an T14 als auch an T28 erreichten 100 % der Kinder (n = 55) einen RVNA-Titer von ≥ 0,5 I. E./ml.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten an Tieren, einschließlich Einzeldosis- und Wiederholungsdosisstudien, zeigten keine unerwarteten Befunde und keine Zielorgantoxizität.

Mit diesem Impfstoff wurden keine tierexperimentellen Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver*
- Maltose
- 20%ige Albuminlösung vom Menschen
- Basalmedium Eagle: Mischung aus Mineralsalzen (einschließlich Kalium), Vitaminen, Glucose und Aminosäuren (einschließlich Phenylalanin)
- Salzsäure und Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes
- Wasser für Injektionszwecke

*Zusammensetzung des Pulvers vor dem Gefriertrocknungsschritt.

Lösungsmittel
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keinesfalls dürfen Tollwut-Immunglobuline oder ein anderes Arzneimittel zusammen mit dem Tollwut-Impfstoff in derselben Spritze gemischt oder an derselben Körperstelle injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen/Nach Rekonstitution:
Zur intramuskulären Anwendung: Das Produkt muss sofort verwendet werden.

Für die intradermale Anwendung wurde die physikalisch-chemische Stabilität nach der Rekonstitution für 6 Stunden bei 25 °C und vor Licht geschützt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden. Im Falle einer nicht sofortigen Anwendung liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung und Anwendung (siehe Abschnitt 6.6) in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Stopfen (Chlorobutyl) und einer Kappe + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Spritze (Glasart I) mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutyl oder Bromobutyl) und einer feststehenden Nadel mit Nadelschutz. Packung mit 1 oder 10 Stück.

Pulver in Durchstechflasche (Glasart I) mit einem Stopfen (Chlorobutyl) und einer Kappe + 0,5 ml Lösungsmittel in einer Spritze (Glasart I) ohne Nadel, mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutyl oder

Bromobutyl) und einer Verschlusskappe (Elastomer: Styrol-Butadien-Kautschuk). Packung mit 1 oder 10 Stück.
Die Verschlusskappen der Spritzen ohne feststehende Nadel enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung:
- Verschlusskappe von der Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver entfernen.
- Schrauben Sie die Kolbenstange in die Spritze, falls diese separat geliefert wird.
- Für Spritzen ohne Nadel: Rekonstitutionsnadel auf der Spritze befestigen.
- Das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver injizieren.
- Die Durchstechflasche behutsam schütteln, bis das Pulver eine homogene Suspension bildet.
- Der rekonstituierte Impfstoff muss klar, homogen und partikelfrei sein.
    - Für Spritzen mit feststehender Nadel:
        - Die Spritze, die zur Rekonstitution des Impfstoffes verwendet wurde, entfernen und entsorgen.
        - Mit einer neuen Spritze mit neuer Nadel den rekonstituierten Impfstoff aufziehen.
    - Für Spritzen ohne Nadel:
        - Die Suspension mit einer Spritze aufziehen.
- Die Nadel, in welcher der Impfstoff aufgezogen wurde, durch eine neue, für intramuskuläre oder intradermale Injektionen geeignete Nadel ersetzen.
- Die Länge der zur Verabreichung des Impfstoffes verwendeten Nadel muss an die jeweilige Person angepasst werden.

Wenn Verorab intramuskulär verabreicht wird, muss der Impfstoff sofort nach der Rekonstitution verwendet werden.

Wenn Verorab intradermal verabreicht wird, kann der Impfstoff bis zu 6 Stunden nach der Rekonstitution verwendet werden, sofern er bei einer Temperatur unter 25 °C und vor Licht geschützt gelagert wird. Nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel muss unter Anwendung aseptischer Techniken jede Dosis von 0,1 ml aus der Durchstechflasche entnommen werden. Der Rest kann für eine andere Person verwendet werden. Vor jeder Entnahme wird die Durchstechflasche behutsam geschüttelt, um eine homogene Suspension zu erhalten. Für die Entnahme und Verabreichung jeder Impfdosis an jede Person müssen eine neue sterile Nadel und eine neue sterile Spritze verwendet werden, um Kreuzinfektionen zu vermeiden. Der nicht verwendete rekonstituierte Impfstoff muss nach 6 Stunden entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Deutschland: Zul.-Nr.: PEI.H.12166.01.1
Österreich: Z.Nr.: 241712

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Deutschland: 14. Juni 2023
Österreich: 19. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG/VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Deutschland:
Verschreibungspflichtig.

Österreich:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. HINWEISE

Für Deutschland:
Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargenbezeichnung, der Angabe der Krankheit, gegen die geimpft wurde, sowie Name, Anschrift und Unterschrift des impfenden Arztes in einen Impfausweis eingetragen werden.

Häufig unterbleiben indizierte Impfungen, weil bestimmte Umstände irrtümlicherweise als Kontraindikationen angesehen werden. Einzelheiten hierzu und weitere Informationen finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.stiko.de.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Tel: 0800 54 54 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
1100 Wien

Tel: +43 1 80 185-0