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 Hühnerembryo-Zellen (PCEC)
[b] Menge bestimmt mittels ELISA

Dieser Impfstoff enthält Reste von Hühnereiweiß (z. B. Ovalbumin), humanes Serumalbumin und kann Rückstände 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 jeden Alters.
Für detailliertere Informationen zu prä- und postexpositioneller Prophylaxe siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.

Rabipur ist basierend auf den offiziellen Empfehlungen zu verwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Präexpositionelle Prophylaxe

Grundimmunisierung
Für bisher ungeimpfte Personen sind drei Impfstoffgaben entsprechend dem konventionellen Impfschema oder Schnellschema wie in Tabelle 1 beschrieben zu verabreichen:

Tabelle 1 Impfschema für die Grundimmunisierung

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

* Das Schnellschema soll nur bei Erwachsenen im Alter von 18-65 Jahren in Betracht gezogen werden, bei denen das konventionelle Impfschema für präexpositionelle Prophylaxe nicht vor dem benötigten Impfschutz innerhalb von 21 bzw. 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 sind im Allgemeinen alle 2-5 Jahre erforderlich. Eine zeitliche Abstimmung der Auffrischimpfungen nach den Impfungen des Schnellschemas wurde bisher nicht festgelegt (siehe auch Abschnitt 5.1). Serologische Untersuchungen zum Nachweis von Antikörpern ≥ 0,5 I.E./ml sollen entsprechend den offiziellen Empfehlungen durchgeführt werden, um die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung festzustellen.
Rabipur kann als Auffrischimpfung bei Personen verwendet werden, die mit einem anderen humanen diploiden zellulären Tollwutimpfstoff 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 Immunisierung je nach der Expositionsart zusammen.

Tabelle 2: Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe in Abhängigkeit von der Expositionsart

Kategorie der Exposition	**Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Haus- oder Wild[a]tier oder durch ein Tier, welches nicht zur Untersuchung zur Verfügung steht**	**Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe**
I	Berühren oder Füttern von Tieren Ablecken 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, Ablecken 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 ehest 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 Haus- oder Wildtiere eingeschläfert werden und ihr Gewebe mithilfe geeigneter Laborverfahren auf Tollwutantigene untersucht werden.

[d)] Bissverletzungen besonders im Kopf-, Hals-, Gesichts-, Hand- oder Genitalbereich sind aufgrund der starken Innervation dieser Bereiche Expositionen der Kategorie III.

[e)] Eine postexpositionelle Prophylaxe muss 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 bei ungeimpften Personen soll der Impfstoff entsprechend Tabelle 3 verabreicht werden.

Tabelle 3: Postexpositionelle Impfschemata bei ungeimpften 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] eine Impfung in jeden der beiden M. deltoideus oder seitlichen Oberschenkel

[2] dieses verkürzte Essen-Impfschema kann als Alternative bei gesunden, völlig immunkompetenten Personen angewendet werden, vorausgesetzt sie erhalten eine Wundversorgung sowie Tollwut-Immunoglobulin bei Exposition der Kategorie III als auch II.

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

Bei immungeschwächten Personen mit Exposition der Kategorien II und III sind 5 Dosen in Kombination mit umfassender Wundversorgung und lokaler Infiltration mit Tollwut-Immunoglobulin, wie in Tabelle 4 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 4: Postexponsitionelle Impfschema 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] Zwei Dosen des Impfstoffes können am Tag 0 verabreicht werden, das heißt eine Einzeldosis von 1,0 ml Impfstoff ist in den rechten M. deltoideus zu verabreichen und die andere Einzeldosis in den linken M. deltoideus. Bei kleinen Kindern soll eine Dosis in den anterolateralen Bereich jedes Oberschenkels gegeben werden. Das würde insgesamt 6 Dosen ergeben.

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

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

Art der Anwendung
Rabipur ist nur zur intramuskulären Verabreichung. Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ≥2 Jahren wird der Impfstoff in den M. deltoideus verabreicht. Bei Kindern < 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 einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine der in Abschnitt 2 genannten Spuren.

Die Impfung ist bei Personen mit schweren fiebrigen Erkrankungen zu verschieben (siehe Abschnitt 4.4).

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)
Angesichts des fast immer tödlichen Ausgangs von Tollwut gibt es keine Kontraindikation für die postexpositionelle Prophylaxe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine schützende Immunantwort kann nicht bei allen Geimpften hervorgerufen werden.
Im Fall einer akuten behandlungsbedürftigen Erkrankung dürfen Patienten frühestens 2 Wochen nach Genesung geimpft werden. Bei leichten Infekten soll die Impfung nicht verschoben werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen (nur PEP)
Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock traten nach Impfung mit Rabipur auf. Wie bei allen zu injizierenden Impfstoffen müssen für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Verabreichung des Impfstoffes immer geeignete Sofortmaßnahmen zur Behandlung und Überwachung zur Verfügung stehen.

Rabipur enthält den Hilfsstoff Polygelin, Reste von Hühnereiweiß (z. B. Ovalbumin), humanes Serumalbumin und kann Spuren von Antibiotika (siehe Abschnitt 2) enthalten. In Fällen wo Personen nach Exposition gegenüber diesen Substanzen klinische Symptome einer Anaphylaxie wie generalisierte Urtikaria, Ödeme der oberen Atemwege (Lippe, Zunge, Hals/Rachen, Kehlkopf oder Epiglottis), Laryngo- oder Bronchospasmus, Blutdruckabfall oder Schock entwickelt haben, soll die Impfung vom medizinischen Fachpersonal durchgeführt werden, die die Kompetenz und die Möglichkeit zur Behandlung einer Anaphylaxie nach der Impfung besitzen.

Erkrankungen des Nervensystems
Enzephalitis und Guillain-Barré-Syndrom stehen in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Gabe von Rabipur (siehe auch Abschnitt 4.8). Eine Entscheidung gegen die Fortsetzung der

Impfung muss sorgfältig gegen das Risiko des Patienten abgewogen werden, an Tollwut zu erkranken.

Art der Anwendung
Tollwut-Impfstoff darf nicht intraglutäal oder subkutan injiziert werden, da hierdurch möglicherweise eine ausreichende Immunantwort nicht zuverlässig 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 wie z.B. vasovagale Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen als psychogene Antwort auf die Nadelinjektion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig, Vorkehrungen zu treffen, um Verletzungen durch Bewusstlosigkeit vorzubeugen.

Die Anwendung des Arzneimittels Rabipur kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Der Impfstoff darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze vermischt werden.
Wenn Tollwut-Immunglobulin zusätzlich zum Tollwutimpfstoff indiziert ist, dann ist es an einer anatomischen Stelle zu injizieren, die von der Impfstelle entfernt liegt.

Verfügbare klinische Daten unterstützen die gleichzeitige Gabe von Rabipur mit dem inaktivierten Japanischen Encephalitis Impfstoff (JE) und dem konjugierten MenACWY Meningokokken Impfstoff bei Erwachsenen; eingeschränkte Daten sind für Kinder und Jugendliche verfügbar.

Fast alle Erwachsenen erreichten eine angemessene Immunantwort (tollwutvirusneutralisierende Antikörper (RVNAs) ≥ 0,5 I.E./ml) innerhalb von 7 Tagen nach abgeschlossener Grundimmunisierung mit 3 Injektionen Rabipur, wenn diese gleichzeitig mit inaktiviertem JE Impfstoff gemäß des Schnellschemas oder des konventionellen Schemas für präexpositionelle Prophylaxe intramuskulär erfolgten. Ab dem Tag 57 nach der Impfung wurde ein schnellerer Abfall der Immunantwort auf Tollwut bei Personen beobachtet, die gleichzeitig mit JE entsprechend dem PrEP Schnellschema geimpft wurden verglichen mit der gleichzeitigen Verabreichung entsprechend dem konventionellen PrEP Schema bzw. der Verabreichung von Tollwut alleine nach dem konventionellen PrEP Schema. Am Tag 366 lag der Prozentsatz der Personen mit einer RVNA Konzentration ≥0.5 I.E./ml für die Impfgruppen Tollwut/JE-Schnellschema bei 68%, Tollwut /JE-konventionelles Schema bei 76% und für Tollwut konventionelles Schema bei 80%.

Alle Erwachsenen erreichten eine angemessene Immunantwort (RVNAs ≥ 0,5 I.E./ml) innerhalb von 28 Tagen nach abgeschlossener Grundimmunisierung mit 3 Injektionen Rabipur, wenn diese gemeinsam mit konjugiertem MenACWY Impfstoff entsprechend dem empfohlenen konventionellen Schema intramuskulär verabreicht wurden.
Gleichzeitig verabreichte, andere Impfstoffe müssen immer an anderen Injektionsstellen verabreicht werden, die vorzugsweise in kontralateralen Extremitäten liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es wurden keine Fälle von Schädigungen beobachtet, die auf die Anwendung von Rabipur während der Schwangerschaft zurückzuführen sind.
Rabipur kann an Schwangere verabreicht werden, wenn eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich ist.
Der Impfstoff kann auch für eine präexpositionelle Prophylaxe während der Schwangerschaft verabreicht werden, wenn der potenzielle 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

Einige der in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen können Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum 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.
Leichte Rabipur Nebenwirkungen (das heißt Überempfindlichkeit), einschließlich Ausschläge (sehr häufig) und Urtikaria (häufig) können nach einer Impfung auftreten. Diese Reaktionen sind im Allgemeinen von Natur aus schwach und verschwinden typischerweise innerhalb weniger Tage.

In sehr wenigen Fällen wurden nach Impfung mit Rabipur über Symptome von Encephalitis und Guillain-Barré-Syndrom berichtet.

In klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten, angesprochenen Nebenwirkungen 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
Nebenwirkungen, die zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung stehen, wurden nach Häufigkeit kategorisiert.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
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 Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.

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

Tabelle 5: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Anaphylaxie einschließlich anaphylaktischem 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 Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Urtikaria
	Selten	Hyperhidrosis (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

*Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen

Kinder und Jugendliche
Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen entsprechen.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Es sind keine Symptome von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: J07BG01

Wirkmechanismus
Rabipur induziert die Stimulation der Lymphozyten und der Antikörper-produzierenden Plasmozyten, was zur Produktion von Tollwutvirus-neutralisierende Antikörpern (RVNAs) führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Präexpositionelle Prophylaxe
In klinischen Studien mit ungeimpften Personen erreichten fast alle Personen eine ausreichende Immunantwort (RVNAs ≥ 0,5 I.E./ml) 3 bis 4 Wochen nach abgeschlossener Grundimmunisierung mit drei Gaben von Rabipur, die intramuskulär nach dem empfohlenen Impfschema verabreicht wurden.

Die Persistenz einer angemessenen Immunantwort (RVNAs ≥ 0,5 I.E./ml) über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Grundimmunisierung mit Rabipur ohne Auffrischimpfung konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden. Da die Antikörperkonzentrationen langsam abfallen, können Auffrischimpfungen erforderlich sein, um den Antikörpertiter über 0,5 I.E./ml zu halten.

Die Zeitabstände für die Auffrischimpfungen nach der Grundimmunisierung nach dem Schnellschema oder nach gleichzeitig verabreichten Impfstoffen wurden bis jetzt nicht festgelegt. Aufgrund des schnelleren Abfalls der Immunantwort verglichen mit dem konventionellen Impfschema können im Vergleich zum konventionellen Impfschema kürzere Intervalle zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung erforderlich sein (siehe auch Abschnitt 4.2).

In einer klinischen Prüfung rief eine Auffrischung mit Rabipur, die 1 Jahr nach der Grundimmunisierung verabreicht wurde, einen 10fachen oder höheren Anstieg des geometrischen Mittels der Titer (GMT) bis zum Tag 30 hervor. Weiterhin wurde gezeigt, dass Personen, die zuvor mit einem HDC-Impfstoff (Human Diploid Cell Culture Vaccine) immunisiert waren, eine schnelle anamnestische Antwort nach Auffrischung mit Rabipur entwickelten.

Postexpositionelle Prophylaxe
In klinischen Studien rief Rabipur bei fast allen Geimpften an den Tagen 14 oder 30 ausreichend neutralisierende Antikörper (≥ 0,5 I.E./ml) hervor, wenn nach dem Essen-Impfschema von 5-Dosen (je 1,0 ml *i.m.* an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28) oder dem Zagreb-Impfschema von 4 Dosen (je 1,0 ml *i.m.* an den Tagen 0 [2 Dosen], 7, 21) verabreicht wurde. Die simultane Verabreichung von

humanen Tollwut-Immunglobulin mit der ersten Dosis des Tollwut-Impfstoffes verursachte leicht niedrigere GMCs (Essen-Impfschema), das wurde jedoch nicht für klinisch relevant erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus präklinischen Studien mit Ein-Dosen-Schema, Mehrdosen-Schema und lokale Verträglichkeitsstudien zeigten keine unerwarteten Ergebnisse und keine gezielte Organtoxizität. Es wurden keine Studien zur Gentoxizität, Kanzerogenität und reproduktiven Toxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Trometamol
Natriumchlorid
Dinatriumedetat
Kalium-L-Glutamat
Polygelin
Saccharose

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Rabipur nicht in der gleichen Spritze mit anderenArzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

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, sieheAbschnitt 6.3.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit:

1 Durchstechflasche (Typ I Glas) mit gefriergetrocknetem Pulver, mit Stopfen (Chlorbutyl oder Brombutyl)

1 Einweg-Fertigspritze (Typ I Glas) mit sterilem Lösungsmittel zur Rekonstitution (1,0 ml)
- entweder mit einer weißen manipulationssicheren Verschlusskappe (Polypropylen), einer Spitzenkappe (Brombutyl) und einem Kolbenstopfen (Brombutyl)
- oder mit einem durchsichtigen Schraubdeckel (Polypropylen), einer Spitzenkappe (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.

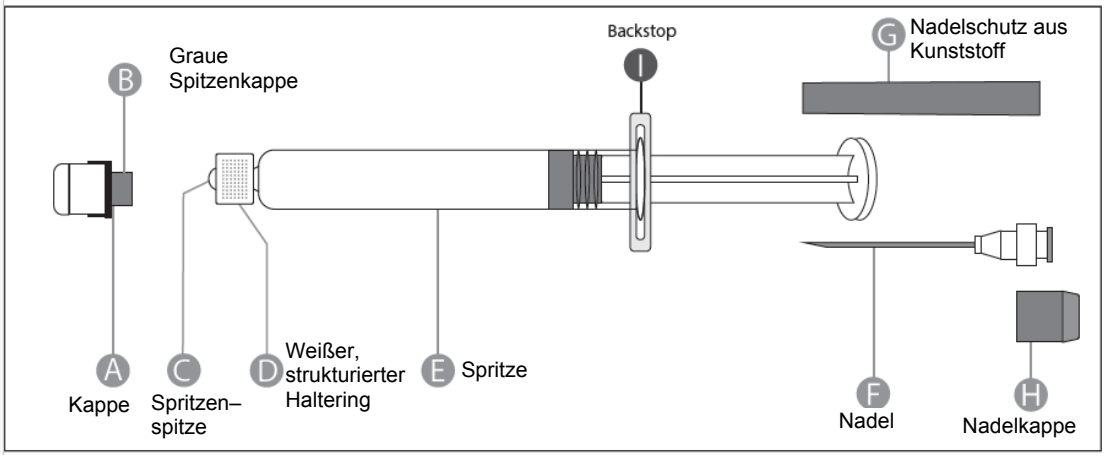
Beide Spritzentypen sind mit einem Backstop ausgestattet, der die Handhabung und Verabreichung der Injektion erleichtert. Darüber hinaus verringert der Backstop den Öffnungsdurchmesser des Spritzenkörpers und vergrößert gleichzeitig den Fingerflansch mit ergonomisch geformten Flügeln. Dadurch wird verhindert,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

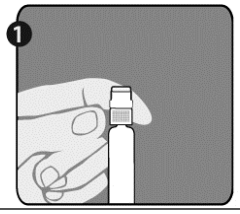
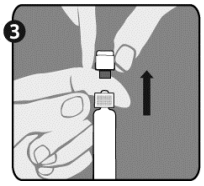
Bevor Sie Rabipur für die Verabreichung vorbereiten, identifizieren Sie den Fertigspritzentyp in Ihrer Packung (entweder mit weißer originalitätsgesicherter Verschlusskappe oder mit durchsichtigem Schraubdeckel) und befolgen Sie die Anweisungen für die entsprechende in der Packung enthaltene Fertigspritze.

Gebrauchsanleitung für die Rabipur Einweg-Fertigspritze:

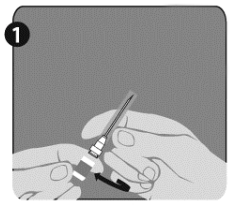
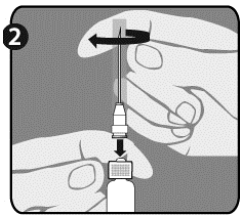
Fertigspritze mit weißer manipulationssicherer Verschlusskappe:





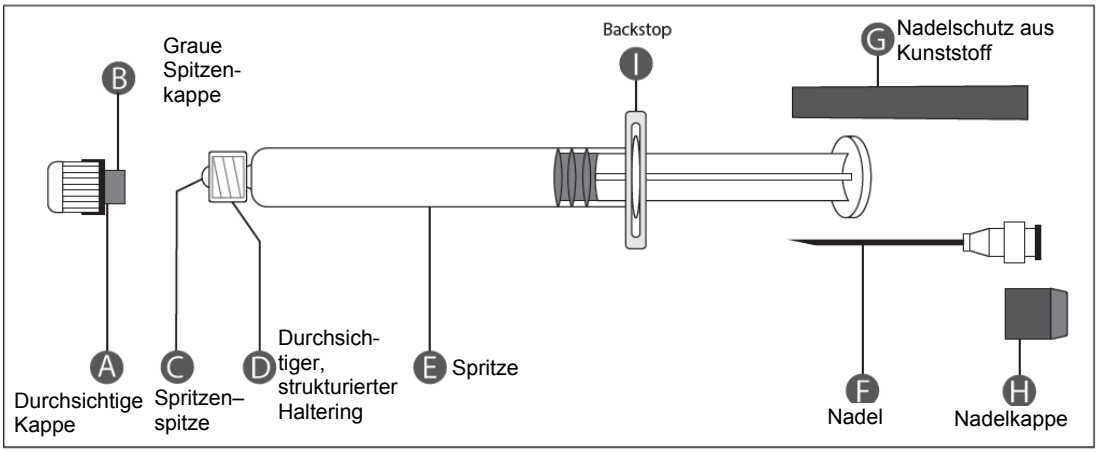
Schritt 1: Halten Sie die Spritze (E) mit einer Hand so, dass die Kappe nach oben zeigt. Stellen Sie sicher, dass Sie die Spritze am weißen, strukturierten Haltering (D) halten.		
Schritt 2: Greifen Sie mit der anderen Hand die Kappe (A) und bewegen Sie sie kräftig vor und zurück, um ihre Verbindung mit dem Haltering (D) abzubrechen. **Die Kappe nicht drehen.**		
Schritt 3: Ziehen Sie die Kappe (A) mit der daran befindlichen grauen Spitzabdeckung (B) ab. Berühren Sie dabei nicht die sterile Spritzenspitze (C).		

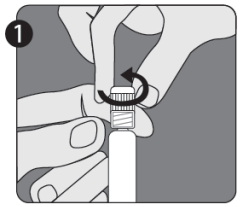
Anbringen der Nadel (diese Anleitung gilt für beide bereitgestellten Nadeln):

Schritt 1: Drehen Sie die Kappe (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) fest mit einer Hand am weißen, strukturierten Haltering (D). Setzen Sie mit der anderen Hand diese Nadel (F) auf und drehen Sie im Uhrzeigersinn, bis sie einrastet. Nach dem Einrasten entfernen Sie die Kunststoffabdeckung (G) der Nadel. Die Spritze ist nun einsatzbereit.	

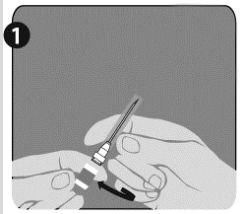
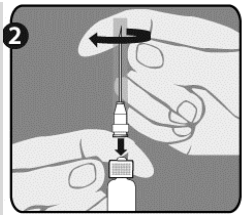
Fertigspritze mit durchsichtigem Schraubdeckel:





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 mithilfe der Fertigspritze:
Der Impfstoff muss vor und nach der Rekonstitution visuell auf Fremdpartikel und/oder Veränderung des Aussehens geprüft werden. Der Impfstoff darf bei verändertem Aussehen nicht verwendet werden.

Der rekonstituierte Impfstoff ist klar bis leicht schimmernd und farblos bis schwach rosa.

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

Während der Herstellung wird die Durchstechflasche unter Vakuum versiegelt. Um Probleme beim Entnehmen des rekonstituierten Impfstoffs aus der Durchstechflasche nach der Rekonstitution zu vermeiden, wird empfohlen, die Spritze von der Nadel abzuschrauben, um den Unterdruck auszugleichen. Danach kann der Impfstoff mühelos aus der Durchstechflasche entnommen werden. Es wird nicht empfohlen, Überdruck anzuwenden, da Überdruck zu Problemen bei der Entnahme der korrekten Menge Impfstoff 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 beendeter Rekonstitution des 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 verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 237614

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.05.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.10.2019

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten