

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert
mind. 2,5 I. E./ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (1 ml) des rekonstituierten Impfstoffs
enthält:

Tollwut-Viren¹ (inaktiviert, Stamm: WISTAR
PM/WI 38 1503–3M) mind. 2,5 I. E.²

¹ gezüchtet in humanen diploiden Zellen
(HDC)

² I. E. = Internationale Einheiten

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert enthält
Humanalbumin.

Dieser Impfstoff kann Spuren von Neomycin
und Phenolrot sowie Bestandteile aus der
verwendeten Zellkultur und des Kulturmedi-
ums wie Salze, Vitamine und Zucker ent-
halten (siehe Abschnitt 4.3).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionssuspension

Die Farbe des homogenen Pulvers variiert
von beige mit rosa Farblich bis hin zu gelb
mit orangem Farblich. Das Lösungsmittel
ist eine klare, farblose Lösung.

Zum Aussehen der fertigen Injektionssus-
pension siehe Abschnitt 6.6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert ist indiziert
zur präexpositionellen und postexpositionel-
len Prophylaxe gegen Tollwut in allen Alters-
gruppen (siehe Abschnitte 4.2. und 5.1).
Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert sollte ent-
sprechend der nationalen Impfempfehlung
angewendet werden.

Vorbeugende Impfung gegen Tollwut für Risikogruppen wie:

- Personal in Laboratorien mit Tollwut-Risiko
- Tierärzte, Jäger, Forstpersonal, Tierpfleger
und andere Personen bei Umgang mit
Tieren (einschließlich Fledermäusen) in
Gebieten mit Wildtiertollwut
- Personen, insbesondere Kinder, die in
Hochrisiko-Regionen leben oder reisen
(z. B. Gefahr durch streunende Hunde)

Bitte beachten Sie auch die aktuellen STIKO-
Empfehlungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 ml des re-
konstituierten Impfstoffs.

Präexpositionelle Prophylaxe

Grundimmunisierung

Die Grundimmunisierung besteht aus 3 Ein-
zeldosen, die gemäß folgendem Schema
verabreicht werden: Tag 0, 7 und 28 (oder
21).

Alternativ kann bei immunkompetenten Per-
sonen das einwöchige Impfschema mit
2 Einzeldosen angewendet werden: an Tag
0 und Tag 7.

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert sollte ent-
sprechend der nationalen Impfempfehlung
angewendet werden.

Bei immunsupprimierten Personen sollte
2–4 Wochen nach Abschluss der Grund-
immunisierung eine Antikörperbestimmung
durchgeführt werden. Wenn der Antikörper-
spiegel unter 0,5 I. E./ml liegt, ist die Gabe
einer weiteren Dosis indiziert.

Auffrischimpfungen

Falls der Impfschutz über längere Zeit hinweg
aufrechterhalten werden soll, sind Auffrisch-
impfungen 1 Jahr nach der ersten Impfung
und dann jeweils im Abstand von 5 Jahren
mit je einer Impfdosis durchzuführen.

Bei Personen mit hohem Expositionsrisiko
werden regelmäßige Antikörperkontrollen
empfohlen.

Eine Auffrischimpfung ist bei einer Antikör-
perkonzentration von kleiner als 0,5 I. E./ml
Serum erforderlich oder wenn es bei einer
1 : 5 Verdünnung des Serums nicht zu einer
vollständigen Virus-Neutralisation kommt (im
RFFIT, Rapid Fluorescent Focus Inhibition
Test).

Die Häufigkeit der serologischen Kontrollen
richtet sich nach dem Risiko:

- Bei Personen mit ständigem Expositions-
risiko (z. B. Personal von Tollwutlaborato-
rien) sollte halbjährlich eine Antikörper-
kontrolle durchgeführt werden.
- Bei Personen mit häufigem Expositions-
risiko (Umgang mit Tieren in Hochrisiko-
Regionen) sollte nach Verabreichung der
Ein-Jahres- bzw. Fünf-Jahres-Auffrisch-
impfung alle zwei Jahre eine Antikörper-
kontrolle durchgeführt werden.

Bei Personen mit gelegentlichem Expositi-
onsrisiko (Umgang mit Tieren in Gebieten
mit geringem Auftreten von Tollwut, Reisen-
de in Hochrisiko-Regionen) kann auf eine
Antikörperbestimmung verzichtet und die
Auffrischimpfungen nach oben genanntem
Schema durchgeführt werden.

Postexpositionelle Prophylaxe

Sofortige Wundbehandlung! (Siehe Ab-
schnitt 12. unter „Behandlungshinweise“)
Die Postexpositionsprophylaxe sollte so bald
wie möglich nach Verdacht auf Tollwut-Ex-
position eingeleitet werden und sollte eine
ordnungsgemäße Wundversorgung, Impfung
und, falls erforderlich, eine Tollwut-Immung-
globulin-Behandlung umfassen.

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

Die Anwendung des Tollwut-Impfstoffs muss
gemäß den lokalen offiziellen Empfehlungen
streng in Übereinstimmung mit der Katego-
rie der Exposition, dem Immunstatus des
Patienten und dem Tollwutstatus des Tieres

durchgeführt werden (für WHO-Empfeh-
lungen siehe Tabelle 1 auf Seite 2).

Die postexpositionelle Prophylaxe muss
unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wer-
den.

Gemäß nationaler Impfempfehlung der
STIKO sollte die Tetanus-Impfdokumentati-
on überprüft werden und ggf. eine gleich-
zeitige Tetanus-Immunitätsprophylaxe durch-
geführt werden.

Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe kann
erwogen werden, um Superinfektionen zu
vermeiden.

Postexpositionelle Prophylaxe bei nicht ge- impften Personen

Eine Impfdosis (1 ml) sollte nach folgendem
Impfschema gegeben werden: Tag 0, 3, 7,
14 und 28 (5 Injektionen) (Essen-Impfsche-
ma).

Der Impfstoff kann ebenfalls gemäß dem
4-Dosen-Zagreb-Impfschema (2-1-1-Impf-
schema) verabreicht werden: Zwei Dosen an
D0 an zwei unterschiedlichen Körperteilen,
eine Dosis an Tag 7 (D7) und eine an Tag 21
(D21).

Bei Exposition gemäß Kategorie III (siehe
Tabelle 1 auf Seite 2) sollte Tollwut-Im-
mungglobulin zeitgleich mit dem Impfstoff
verabreicht werden, wenn möglich kontra-
lateral.

Die Impfserie sollte keinesfalls vorzeitig be-
endet werden, es sei denn, der Tollwutver-
dacht des Tieres wird durch tierärztliche
Untersuchung nachweislich ausgeräumt
(Überwachung des Tieres und/oder durch
Laboranalyse).

Postexpositionelle Prophylaxe bei vollständig geimpften Personen

Je 1 Impfdosis (1 ml) sollte intramuskulär an
Tag 0 und Tag 3 verabreicht werden. Die
Gabe von Tollwut-Immungglobulin ist in sol-
chen Fällen nicht indiziert.

Als *vollständig* geimpft gelten alle nicht im-
munsupprimierten Personen,

- die eine vollständige Grundimmunisierung
(siehe auch „Grundimmunisierung“ im
Unterabschnitt „Präexpositionelle Prophy-
laxe“)
- bzw. die eine frühere postexpositionelle
Prophylaxe
- **und** alle notwendigen Auffrischimpfungen
(1 Jahr nach der ersten Impfung, dann
alle 5 Jahre) erhalten haben.

Spezielle Personengruppe – immunsup- primierte Personen

• Präexpositionelle Prophylaxe
Bei immunsupprimierten Personen sollte das
konventionelle 3-Dosen-Impfschema ange-
wendet werden (siehe Unterabschnitt „Prä-
expositionelle Prophylaxe“) und 2 bis 4 Wo-
chen nach der letzten Dosis eine Antikör-
perkontrolle durchgeführt werden, um die
Notwendigkeit einer zusätzlichen Impfdosis
zu beurteilen.

• Postexpositionelle Prophylaxe
Bei immunsupprimierten Personen sollte die
Immunisierung ausschließlich gemäß voll-
ständigem Impfschema erfolgen. Tollwut-
Immungglobulin sollte zusammen mit dem
Impfstoff bei Kategorie-II- und -III-Exposition
verabreicht werden (siehe Tabelle 1 auf Sei-
te 2).

Tabelle 1: Postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe (WHO)

Expositionskategorie	Expositionsart zu heimischem oder Wildtier mit Verdacht auf oder bestätigter Tollwut oder Tier nicht verfügbar für Testung	Empfohlene Postexpositionsprophylaxe
I	Berühren/Füttern von Tieren, Belecken der intakten Haut (keine Exposition)	Keine Impfung erforderlich (wenn eine verlässliche Kontaktbeschreibung vorliegt). ^a
II	Lecken oder Knabbern an der nicht intakten Haut; nicht blutende oberflächliche Kratzer oder Hautabschürfungen (Exposition)	Sofortige Impfung. Abbruch der Behandlung, wenn das Tier nach 10-tägiger Beobachtung ^b gesund ist oder durch ein verlässliches Labor mit entsprechenden diagnostischen Techniken nachgewiesen wurde, dass das Tier Tollwut-negativ ist. Als Kategorie III zu behandeln, wenn Fledermaus-Exposition beteiligt ist.
III	Ein oder mehrere transdermale ^c Bisse oder Kratzer, Kontamination der Schleimhäute oder beschädigte Haut mit Speichel (z. B. durch Lecken), Exposition durch direkten Kontakt mit Fledermäusen (schwerwiegende Exposition).	Sofortige Impfung und Gabe von Tollwut-Immunglobulin so schnell wie möglich nach Beginn der postexpositionellen Prophylaxe. Tollwut-Immunglobulin kann bis zu 7 Tagen nach erster Impfstoffgabe injiziert werden. Abbruch der Behandlung, wenn das Tier nach 10-tägiger Beobachtung ^b gesund ist oder durch ein verlässliches Labor mit entsprechenden diagnostischen Techniken nachgewiesen wurde, dass das Tier Tollwut-negativ ist.

- ^a Wenn ein gesund erscheinender Hund oder Katze in oder aus einem Gebiet mit niedrigem Tollwut-Risiko unter Beobachtung gestellt wird, kann die Behandlung verzögert werden.
- ^b Dieser Beobachtungszeitraum gilt nur für Hunde und Katzen. Ausgenommen vom Aussterben bedrohte Tierarten sollten einheimische und wilde Tiere mit Verdacht auf Tollwut getötet werden und Gewebeproben mittels entsprechender Labortechniken auf Tollwutantigene untersucht werden.
- ^c Bisse, besonders am Kopf, im Nacken, im Gesicht, an Händen und Genitalien, gehören zur Expositions-kategorie III aufgrund der hohen Innervierung dieser Bereiche.

Kinder

Kinder sollten die gleiche Impfdosis wie Erwachsene erhalten (1 ml).

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist nur zur intramuskulären Verabreichung bestimmt. Der Impfstoff sollte bei Kindern und Erwachsenen in den Deltamuskel oder bei kleinen Kindern und Säuglingen im anterolateralen Bereich des Oberschenkels verabreicht werden.

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert darf nicht in den M. glutaeus verabreicht werden.

Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert darf nicht intravasal verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Vorbereitung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Postexpositionelle Prophylaxe

Da eine Erkrankung an Tollwut immer zum Tode führt, gibt es **keine** Gegenanzeigen.

Präexpositionelle Prophylaxe

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Produktionsrückstände wie Neomycin, Phenolrot sowie Bestandteile aus der verwendeten Zellkultur und des Kulturmediums wie Salze, Vitamine und Zucker.

Systemische allergische Reaktion nach früherer Gabe von Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert oder eines anderen Tollwut-Impfstoffs.

Die Impfung sollte im Falle von akuten oder fieberhaften Erkrankungen verschoben werden.

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.

Wie bei anderen Impfstoffen auch sind nach Impfung mit Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert möglicherweise nicht alle geimpften Personen vollständig geschützt.

Die Spritzenkappen der Fertigspritzen ohne feststehende Kanüle enthalten ein Naturkautschuk-Latexderivat, das bei Latex-empfindlichen Personen schwere allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Während der Herstellung wird Neomycin verwendet. Spuren dieses Stoffs können im Impfstoff enthalten sein.

Angstreaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder Stressreaktionen, können nach oder sogar vor einer Impfung als psychogene Reaktion

auf den Einstich mit der Injektionsnadel auftreten. Verschiedene neurologische Anzeichen wie z. B. vorübergehende Sehstörungen und Parästhesien können hiermit einhergehen. Es ist wichtig, im Vorfeld Maßnahmen zur Verhinderung von Verletzungen durch Ohnmacht zu ergreifen.

Immunsupprimierte Personen

Während einer immunsuppressiven Therapie sowie bei angeborener oder erworbener Immunschwäche kann der Impferfolg eingeschränkt sein. Eine vorbeugende Impfung sollte zurückgestellt werden, bis die Therapie beendet oder die Krankheit überwunden ist. Falls die Impfung nicht aufgeschoben werden kann, siehe Abschnitt 4.2.

Personen mit Blutungsneigung

Da eine intramuskuläre Injektion zu Hämatomen an der Injektionsstelle führen kann, sollte Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert *als vorbeugende Impfung* an Personen mit Blutungsneigung (wie z. B. bei Hämophilie, Thrombozytopenie oder Antikoagulanzenbehandlung) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht und ggf. entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall seltener anaphylaktischer Reaktionen nach Gabe von Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert geeignete Behandlungsmöglichkeiten unmittelbar zur Verfügung stehen.

Der Impfstoff darf nicht intravasal injiziert werden.

Kinder

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tollwut-Immunglobulin

Wegen der Gefahr einer verminderten Antikörperbildung darf Tollwut-Immunglobulin vom Menschen weder höher dosiert als empfohlen noch wiederholt verabreicht werden. Dies gilt auch für die Fälle, in denen die Behandlung nicht sofort nach dem Tollwut-Kontakt begonnen wird. Keinesfalls darf Tollwut-Immunglobulin zusammen mit Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert in einer Spritze gemischt oder an der gleichen Körperstelle injiziert werden. Wenn möglich, sollten kontralaterale Injektionsstellen gewählt werden.

Immunsuppressiva

Die Therapie mit Immunsuppressiva, einschließlich längerer systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden, kann die Antikörperbildung beeinflussen und den Impferfolg einschränken. Es wird empfohlen, eine Antikörperkontrolle 2 bis 4 Wochen nach der letzten Injektion durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Impfstoffe

Es liegen keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert mit anderen Impfstoffen vor. Separate Injektionsstellen und Spritzen müssen bei einer gleichzeitigen Gabe mit anderen Arzneimitteln, inklusive Tollwut-Immunglobulin, verwendet werden. Da Tollwut-Immunglobulin die Immunantwort auf den Tollwut-Impfstoff beeinflusst, sollte Tollwut-Immunglobulin nur gemäß der Anwendungsempfehlung verabreicht werden. Zeitabstände zu anderen Impfungen sind nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Vorbeugende Impfung gegen Tollwut Schwangerschaft

Die Wirkung von Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert auf die embryo-fetale Entwicklung wurde nicht untersucht. Daten zur Anwendung des Impfstoffs bei Schwangeren sind begrenzt. Eine vorbeugende Impfung sollte daher während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Impfstoff in die Muttermilch übergeht. Eine vorbeugende Impfung sollte daher während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Fertilität

Die Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität durch Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert wurde nicht untersucht.

Impfung nach Tollwut-Exposition

Schwangerschaft und Stillzeit sind keine Gegenanzeige.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

In klinischen Studien erhielten mehr als 1.900 Personen, darunter ca. 800 Kinder und Jugendliche, mindestens 1 Dosis Tollwut-Impfstoff (HDC). Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild und traten innerhalb von 3 Tagen nach der Impfung auf. Die meisten Nebenwirkungen klangen spontan innerhalb von 1 bis 3 Tagen ab.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in allen Altersgruppen waren Schmerz an der Injektionsstelle, Kopfschmerz, Unwohlsein und Myalgie.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Informationen zu Nebenwirkungen beruhen auf klinischen Studien und weltweiten Erfahrungen seit Markteinführung. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen wurden

folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- 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).

Siehe Tabelle 2.

Reaktionen, typisch für die Serumkrankheit, können im Zusammenhang mit Betapropiolacton-verändertem Humanalbumin in den humanen diploiden Zellen (HDC) stehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche 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 wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Erwachsene 18 Jahre und älter	Kinder und Jugendliche bis 17 Jahre
Klinische Studien		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphadenopathie	Gelegentlich	-
Erkrankungen des Immunsystems		
Allergische Reaktionen der Haut oder der Atemwege	Gelegentlich	-
Angioödem	Selten	-
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Gelegentlich	Gelegentlich
Parästhesie	Gelegentlich	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Häufig	-
Bauchschmerz	Gelegentlich	-
Diarrhö	Gelegentlich	-
Erbrechen	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Schmerz an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythem an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig
Schwellung/Verhärtung an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig
Fieber	Häufig	Häufig
Jucken an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
Hämatom/Blauer Fleck an der Injektionsstelle	Häufig	Gelegentlich
Ermüdung/Asthenie	Häufig	-
Schüttelfrost	Gelegentlich	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig
Arthralgie	Gelegentlich	Gelegentlich
Postmarketing-Erfahrung		
Erkrankungen des Immunsystems		
Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Serumkrankheitsähnliche Reaktionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Enzephalitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Konvulsion	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Neuropathie	Nicht bekannt	Nicht bekannt

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Viraler Impfstoff
ATC-Code: J07BG01

Wirkmechanismus

Durch die Impfung werden schützende Tollwut-neutralisierende Antikörper induziert.

Klinische Studien wurden durchgeführt, um die Immunogenität des Impfstoffes während der präexpositionellen und der postexpositionellen Situation zu untersuchen. Ein Tollwut-neutralisierender Antikörpertiter von mindestens 0,5 Internationalen Einheiten (i. E.) pro ml Serum gilt als schützend.

Präexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien zur Beurteilung eines 3-Dosis-Impfschemas (D0, D7, D28 (oder D21)) bei Erwachsenen und Kindern erreichten fast alle Probanden eine ausreichende Immunantwort mit Tollwut-neutralisierenden Antikörpertitern von $\geq 0,5$ i. E./ml Serum bis 2 Wochen nach dem Ende der Grundimmunisierung.

Eine zehnjährige Nachbeobachtung bei 17 Probanden, die ein 3-Dosis-Impfschema (D0, D7, D28) gefolgt von einer Auffrischung 1 Jahr später erhielten, hat eine Persistenz der Immunantwort mit Tollwut-neutralisierenden Antikörpertitern von $\geq 0,5$ i. E./ml bis zu 10 Jahren bei 96,2 % (KI 95 %; 88,8–100) der Probanden gezeigt.

Das einwöchige Impfschema zur präexpositionellen Prophylaxe (2 Dosen: an Tag 0 und 7, i. m.) wurde in einer Studie (VAJ00001) mit 228 Personen (einschließlich 101 Kindern von 2 bis 17 Jahren) beurteilt.

An Tag 21 erreichten 96,7 % der Personen einen Serumantikörpertiter $\geq 0,5$ i. E./ml.

Ein Jahr später, nach einer simulierten postexpositionellen Prophylaxe mit zwei Dosen, die im Abstand von 3 Tagen (an Tag 0 und 3, i. m.) injiziert wurden, wurde bei allen Personen ein hohes und schnelles anamnestisches Ansprechen ab Tag 7 gezeigt.

In 2 anderen unterstützenden Studien, die an insgesamt 87 Personen im Rahmen einer Beurteilung des konventionellen 3-Dosis-Impfschemas (an Tag 0, 7 und 21 bzw. 28, i. m.) durchgeführt wurden, erreichten alle Personen einen Serumantikörpertiter $\geq 0,5$ i. E./ml nach den ersten 2 Dosen, kurz vor Injektion der dritten Dosis an Tag 21 oder 28.

Postexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien zur Beurteilung des 5-Dosis-Essen-Impfschemas (D0, D3, D7, D14, D28) bei Kindern und Erwachsenen, mit oder ohne Immunglobulin, erzielte Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert einen ausreichenden Tollwut-neutralisierenden Antikörpertiter ($\geq 0,5$ i. E./ml Serum) bei fast allen Probanden bis Tag 14 und bei allen bis Tag 42.

In einer Phase-2-Studie erhielten 124 gesunde seronegative Erwachsene 5 Impfstoffdosen intramuskulär an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 (Essen-Impfschema) sowie Tollwut-Immunglobulin vom Menschen am Tag 0. Alle geimpften Personen erreichten einen Tollwut-neutralisierenden Antikörpertiter von $\geq 0,5$ i. E./ml Serum bis Tag 14 mit

einem Höchstgehalt an Tag 42. Ein Jahr später verfügten noch 98,3 % (KI 95 %; 93,9–99,8) der geimpften Personen über einen schützenden Tollwut-neutralisierenden Antikörperspiegel.

In einer klinischen Studie zur Simulation der postexpositionellen Prophylaxe erhielten 47 zuvor immunisierte erwachsene Probanden ein Jahr nach der primären Immunisierung 2 Impfdosen Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert innerhalb von 3 Tagen (Tag 0 und Tag 3). Alle Probanden erreichten die schützenden Tollwut-neutralisierenden Antikörpertiter ($\geq 0,5$ i. E./ml Serum) bis Tag 7.

Kinder

Die Immunogenität der präexpositionellen Prophylaxe (3 Impfdosen an den Tagen 0, 7 und 28 durch intramuskuläre Administration) wurde bei 112 Probanden im Alter von 2 bis zu 17 Jahren, die an der VRV06-Studie teilnahmen, bei 190 Probanden im Alter von 5 bis zu 13 Jahren, die an der RAC03396-Studie teilnahmen, und bei 46 Personen im Alter von 2 bis 17 Jahren, die an der VAJ00001-Studie teilnahmen, bewertet. Alle Probanden erreichten einen Tollwut-neutralisierenden Antikörpertiter von $\geq 0,5$ i. E./ml Serum an Tag 35 in der VAJ00001-Studie und an Tag 42 in den zwei anderen Studien.

Das einwöchige Impfschema zur präexpositionellen Prophylaxe (2 Dosen: an Tag 0 und 7, i. m.), wurde bei 101 Personen im Alter von 2 bis 17 Jahren (VAJ00001-Studie) beurteilt. Alle geimpften Personen erreichten einen Serumantikörpertiter $\geq 0,5$ i. E./ml an Tag 21.

Ein Jahr später, nach einer simulierten postexpositionellen Prophylaxe mit zwei Dosen, die im Abstand von 3 Tagen (an Tag 0 und 3, i. m.) injiziert wurden, wurde bei allen Personen ein hohes und schnelles anamnestisches Ansprechen ab Tag 7 gezeigt.

In einer anderen unterstützenden Studie, die an 190 Kindern im Rahmen einer Beurteilung des konventionellen 3-Dosis-Impfschemas (an Tag 0, 7 und 28, i. m.) durchgeführt wurde, erreichten alle geimpften Personen einen Serumantikörpertiter $\geq 0,5$ i. E./ml nach den ersten 2 Dosen, kurz vor Injektion der dritten Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Untersuchung von pharmakokinetischen Eigenschaften ist für Impfstoffe nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zu Sicherheit und Verträglichkeit ergaben keine Risiken für die Anwendung am Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lyophilisat
Humanalbumin

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit

anderen Arzneimitteln gemischt werden, insbesondere nicht mit Tollwut-Immunglobulin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das Verfalldatum des Impfstoffs ist auf der Faltschachtel mit Monat und Jahr aufgedruckt. Nach Ablauf des angegebenen Monats darf der Impfstoff nicht mehr verwendet werden.

Nach Rekonstitution ist der Impfstoff sofort zu verabreichen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren! Impfstoffe, die versehentlich falsch gelagert oder eingefroren wurden, sind zu verwerfen.

Das Behältnis in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Impfstoffs siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses*Pulver*

Durchstechflasche (Glas, Stopfen aus Chlorobutyl-Elastomer, Flip-off-Kappe aus Aluminium)

Lösungsmittel

Fertigspritze (Glas) ohne Kanüle (Luer-Lok™) mit Gewindeansatz (Polycarbonat) und PRTC-Verschlusskappe (*plastic rigid tip cap*) aus Polypropylen- und Bromobutyl-Isopren-Elastomer und Kolbenstopfen aus Bromobutyl-Elastomer.)

Es sind folgende Packungen zugelassen:

Eine Packung mit 1 Impfdosis (1 ml) besteht aus 1 Durchstechflasche (Pulver) und 1 Fertigspritze (Luer-Lok™) ohne feststehende Kanüle (1 ml Lösungsmittel) – Packungsgröße 1 x 1 Impfdosis.

Packungen mit einer Fertigspritze ohne feststehende Kanüle können eine oder zwei separate Kanüle(n) enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Rekonstitution des Impfstoffs**

Für spezielle Anleitung für Luer-Lok™-Spritzen siehe Abschnitt 12.

Das in der Durchstechflasche enthaltene Pulver wird unmittelbar vor Verabreichung mit der Gesamtmenge des in der Fertigspritze enthaltenen Lösungsmittels vermischt. Die Spritze ist vor dem Einspritzen des Lösungsmittels zu entlüften. Nach dem Einspritzen des Lösungsmittels ist die Durchstechflasche sanft zu schwenken, bis eine vollständige Suspension des Pulvers erreicht ist. Die dadurch erhaltene Impfstoffsuspension ist eine klare bis leicht opaleszierende Flüssigkeit von roter bis rotvioletter Farbe. Ohne die Nadel aus der Durchstechflasche zu entfernen, schrauben Sie die Spritze ab,

um den Unterdruck zu eliminieren (da die Durchstechflasche unter Vakuum versiegelt ist). Die Spritze wieder an die Nadel in der Durchstechflasche anschrauben (gemäß Schritt 2). Nach vollständiger Rekonstitution ist der gesamte Inhalt der Durchstechflasche mit der Spritze zu entnehmen. Entfernen Sie hierfür die Nadel, die zur Rekonstitution des Impfstoffs verwendet wurde, und ersetzen Sie diese durch eine sterile Nadel (gemäß Schritt 2) passender Länge zur intramuskulären Injektion bei Ihrem Patienten. Injizieren Sie unverzüglich.

Die Impfstoffsuspension muss vor der Anwendung visuell untersucht werden, um sicherzustellen, dass sie keine Fremdpartikel aufweist.

Nicht verwendeter Impfstoff oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Vorschriften zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

507a/76

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
20. Januar 1977
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
1. Januar 2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. HINWEISE

Behandlungshinweise

Nach Kontakt mit Tollwut-verdächtigen Tieren ist folgendes Vorgehen wichtig:

Alle Wunden und möglicherweise kontaminierten Körperstellen sind unverzüglich und gründlich mit Seife oder Detergenzien zu reinigen, ausgiebig mit Wasser zu spülen und dann mit 70%igem Alkohol oder einem Jodpräparat zu behandeln. Dies gilt auch bei einer Kontamination mit Impfflüssigkeit eines Tollwut-Impfstoffködners.

Eine ausreichende Wundexzision ist notwendig. Wunden sollten möglichst nicht gleich vernäht werden; falls erforderlich, die Wunden nur einfach schließen.

Bei gegebener Indikation ist die Immunprophylaxe unverzüglich durchzuführen (kein Abwarten bis zur Klärung des Infektionsverdachts beim Tier!). Wird der Tollwutverdacht beim Tier durch tierärztliche Untersuchung entkräftet, kann die Immunprophylaxe abgebrochen oder als präexpositionelle Impfung weitergeführt werden.

Wenn indiziert, wird zeitgleich mit der ersten Impfstoffgabe vorsichtig Tollwut-Immunglobulin vom Menschen möglichst tief in und

um die Wunde infiltriert (so viel wie möglich!), die verbleibende Menge wird intramuskulär verabreicht. Die Dosis beträgt 20 I.E./kg Körpergewicht. Generell ist keine höhere Gabe von Tollwut-Immunglobulin als vorgeschrieben zu verwenden, um die Wirkung des simultan verabreichten Tollwut-Impfstoffs nicht zu beeinträchtigen.

Eine Überprüfung der Tetanus-Impfdokumentation und ggf. die gleichzeitige Tetanus-Immunprophylaxe ist erforderlich. Eine prophylaktische Antibiotika-Gabe kann erwogen werden, um Superinfektionen zu vermeiden.

Allgemeine Hinweise

Gemäß § 22 Infektionsschutzgesetz müssen alle Schutzimpfungen vom Impfarzt mit dem Impfdatum, Handelsnamen, der Chargen-Bezeichnung, 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 Kontraindikation angesehen werden. Einzelheiten hierzu finden Sie in den jeweils aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, aktuell abrufbar über www.rki.de.

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 54 54 010
Telefax: 0800 54 54 011

Spezielle Anleitung für Luer-Lok™-Spritzen:

Schritt 1. Halten Sie den Gewindeansatz mit einer Hand (vermeiden Sie, die Spritze am Spritzenkolben oder am Spritzenzylinder zu halten). Drehen Sie die Verschlusskappe der Spritze entgegen dem Uhrzeigersinn ab (Bild A und B).

Schritt 2. Um die Nadel auf die Spritze anzubringen, drehen Sie die Nadel im Uhrzeigersinn auf die Spritze, bis Sie einen leichten Widerstand spüren (Bild C).

Bild A: Luer-Lok™-Spritze

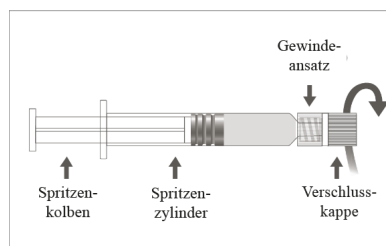


Bild B: Schritt 1

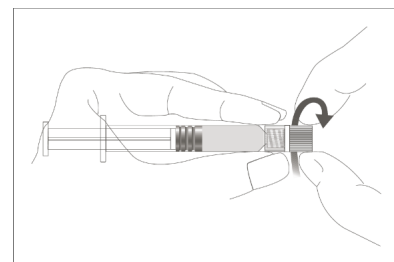
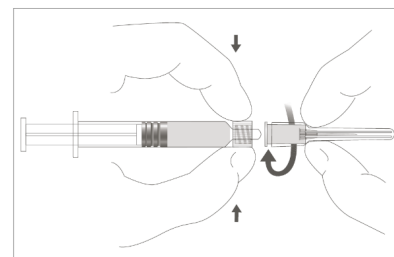


Bild C: Schritt 2



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt