

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BioThrax<sup>1</sup>, Injektionssuspension.

Adsorbierter Anthrax-Impfstoff (gereinigtes zellfreies Filtrat)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Anthraxantigenfiltrat: 50 Mikrogramm <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Hergestellt aus zellfreien Filtraten eines avirulenten Stamms von *Bacillus anthracis*

<sup>b</sup> Adsorbiert an hydratisiertem Aluminiumhydroxid (0,6 Milligramm Al<sup>3+</sup>)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Sterile, nach Durchmischen milchig-weiße flüssige Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

BioThrax wird zur Prävention gegen Erkrankungen angewendet, die durch *Bacillus anthracis* bei Erwachsenen mit Expositionsrisiko verursacht werden.

BioThrax sollte ggf. in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen verabreicht werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Grundimmunisierung: 3-Dosen-Schema, jeweils 0,5 ml BioThrax werden in den Monaten 0, 1 und 6 verabreicht.

Auffrischimpfung (Booster): 0,5 ml BioThrax werden im Abstand von jeweils 3 Jahren ODER gemäß den offiziellen Empfehlungen verabreicht.

#### Art der Anwendung

BioThrax wird als tiefe intramuskuläre Injektion (i.m.) in den M. deltoideus injiziert.

---

<sup>1</sup> Wird in Frankreich bekannt sein als „BaciThrax“

---

BioThrax kann in derselben Dosierung als subkutane (s.c.) Injektion verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.4), wenn dies aus medizinischen Gründen angezeigt ist (zum Beispiel bei Personen mit Blutgerinnungsstörungen).

Wenn zu einem Zeitpunkt mehr als ein Impfstoff verabreicht wird, müssen verschiedene Injektionsstellen verwendet werden.

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

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Verabreichung von BioThrax bei Personen verschoben werden, die an einer akuten schwerwiegenden fiebrigen Erkrankung leiden. Besteht nur eine leichte Infektion, wie z. B. eine Erkältung, sollte die Impfung nicht verschoben werden.

Den Impfstoff nicht intravaskulär injizieren.

Bei subkutaner Verabreichung besteht eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen an der Injektionsstelle als bei intramuskulärer Verabreichung.

Vor der Verabreichung sollte die Immunisierungsanamnese der betreffenden Person auf mögliche Impfstoffüberempfindlichkeiten und/oder frühere durch Impfung bedingte Nebenwirkungen geprüft werden, um das Vorliegen etwaiger Gegenanzeigen gegen die Immunisierung festzustellen.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den seltenen Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes stets geeignete medizinische Behandlungs- und Überwachungsmöglichkeiten verfügbar sein.

Bei Personen, deren Immunreaktion aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche oder einer immunsupprimierenden Therapie beeinträchtigt ist, tritt bei einer aktiven Immunisierung möglicherweise eine geringere Antikörperreaktion auf. Die Impfung während einer Chemotherapie, einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie von mehr als 2 Wochen Dauer oder während einer Strahlentherapie kann zu einem suboptimalen Ansprechen führen. In diesem Fall kann eine Verschiebung der Impfung auf 3 Monate nach Abschluss einer solchen Therapie in Erwägung gezogen werden.

Wie bei anderen Impfstoffen besteht die Möglichkeit, dass es nicht bei allen geimpften Personen zu einer schützenden Immunantwort kommt.

Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von BioThrax zur Anwendung bei Kindern liegen bisher nicht vor.

Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von BioThrax zur Anwendung bei Patienten im Alter > 65 Jahre liegen bisher nicht vor.

Der Stopfen der Durchstechflasche kann Naturlatex enthalten. Obwohl das Risiko für allergische Reaktionen sehr gering ist, sollten medizinische Fachkräfte vor der Verabreichung dieses Impfstoffs an Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Latex Nutzen und Risiken gegeneinander abwägen.

---

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Anwendung mit anderen Impfstoffen:

BioThrax kann gleichzeitig mit monovalenten oder Kombinationsimpfstoffen gegen folgende Erkrankungen verabreicht werden: Cholera, Diphtherie, Hepatitis A und B, Influenza, Japanische Enzephalitis, Masern, Meningitis, Mumps, Keuchhusten, Pest, Polio, Tollwut, Röteln, Pocken, Tetanus, Windpocken und Gelbfieber.

Es liegen keine Daten zu Wirkungen auf die Immunantwort bei gleichzeitiger Verabreichung von BioThrax mit anderen Impfstoffen vor.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von BioThrax mit anderen Impfstoffen müssen verschiedene Injektionsstellen verwendet werden (siehe Abschnitt [6.2](#)).

### Anwendung mit Antibiotika:

BioThrax kann gleichzeitig mit Ciprofloxacin verabreicht werden.

### Andere Arzneimittel:

Bei Patienten, die sich einer immunsuppressiven Therapie unterziehen, kann die Immunantwort verringert sein (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

BioThrax sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen der Impfung überwiegt eindeutig die möglichen Risiken für den Fötus.

Eine retrospektive kontrollierte Studie berichtete über angeborene Anomalien (z. B. *Foramen ovale*), wenn Mütter versehentlich während des ersten Trimesters der Schwangerschaft geimpft wurden.

In Tierstudien (Kaninchen) wurden keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft, das Verhalten der Mutter, die weibliche Fertilität oder die postnatale Entwicklung beobachtet (siehe **Abschnitt 5.3**).

### Stillzeit:

Die Auswirkungen auf gestillte Kinder von Müttern, denen BioThrax verabreicht wurde, wurden nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob BioThrax in die Muttermilch übergeht.

### Fertilität:

Die Daten zur Fertilität beim Menschen sind begrenzt.

Eine in einer Klinik für künstliche Befruchtung durchgeführte kontrollierte, retrospektive Studie zeigte, dass eine vorausgegangene Verabreichung von BioThrax an den männlichen Partner keinen Einfluss auf die Samenparameter, die Befruchtungsrate, die Entwicklung der Embryonen oder die klinischen Schwangerschaftsraten hatte.

In Studien mit Kaninchen gab es keine impfstoffbezogenen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit (siehe Abschnitt **5.3**).

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

BioThrax hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der in Abschnitt 4.8 genannten Wirkungen können

jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Die Sicherheit von BioThrax wurde in einer kontrollierten klinischen Studie an 1.563 Erwachsenen bewertet, von denen 1.044 einer Behandlung zwischen 1 und 8 intramuskulären (i.m.) Injektionen zugewiesen waren. Die klinische Studie hat gezeigt, dass Nebenwirkungen nach jeder Verabreichung der aufeinanderfolgenden intramuskulären Dosen seltener auftraten. Weitere Sicherheitsdaten wurden anhand von Erfahrungen nach der Zulassung, die mehr als 14 Millionen verabreichte Dosen BioThrax an mehr als 3 Millionen Erwachsene umfasst, bewertet. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Müdigkeit.

##### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (nach der Grundimmunisierung oder Auffrischdosis), die zumindest möglicherweise mit der Impfung in Zusammenhang stehen, wurden nach Häufigkeit in Kategorien zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ ) einschließlich einzelner Berichte

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben. Zusätzlich zu den Berichten aus klinischen Studien wurden weltweite freiwillige Meldungen von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit BioThrax in die Liste aufgenommen. Aufgrund der freiwilligen Meldung dieser Wirkungen aus einer Population unbekannter Größe ist eine verlässliche Bestimmung der Häufigkeit der Ereignisse schwierig. Daher wird deren Häufigkeit als „nicht bekannt“ klassifiziert.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Zulassung (Erwachsene)**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Rhinitis, Sinusitis, Atemwegsinfektionen
	Gelegentlich	Herpes zoster
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Brustdrüsenkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Vergrößerte Lymphknoten in der Achselgegend
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen, Schwäche, Heiserkeit oder Keuchen, Schwindel, Blässe, Schwellung von Rachen, Lippen und Gesicht)
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Synkope

	Selten	Pseudotumor cerebri mit beidseitigem Papillenödem, Aquäduktstenose mit generalisierten Krampfanfällen
	Nicht bekannt	Guillain-Barré-Syndrom, Krampfanfälle, Brachial-Radikulitis, Somnolenz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenallergie
Herzkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz
	Nicht bekannt	Palpitationen, verminderte Herzfrequenz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten
	Gelegentlich	Verstopfte Atemwege, Dyspnoe, Niesen
	Nicht bekannt	Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Dyspepsie
	Gelegentlich	Oberbauchschmerzen, Erbrechen
	Nicht bekannt	Diarrhoe, Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, Pruritus
	Selten	Kalter Schweiß
	Nicht bekannt	Angioödem, Alopezie, Ekzem, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie
	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen
	Gelegentlich	Gelenksteifigkeit, Muskelsteifigkeit
	Selten	Rotatorenmanschettensyndrom
	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Dysmenorrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle (Brennen unmittelbar nach Verabreichung der Injektion; Schmerzen, die zu verringerter Mobilität des Arms, in den die Injektion erfolgte, führen), Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Wärmeentwicklung an der Injektionsstelle, Ermüdung
	Häufig	Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen in der Achselgegend
	Gelegentlich	Grippeähnliche Erkrankung, Unwohlsein, Taubheit/Kribbeln an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Urtikaria an der Injektionsstelle

### **Säuglinge und Kinder (bis im Alter von 10 Jahren)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BioThrax bei Kindern ist bisher nicht nachgewiesen.

### **Jugendliche (ab einem Alter von 11 Jahren)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BioThrax bei Jugendlichen ist bisher nicht nachgewiesen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

---

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)  
anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Die Erfahrungen mit Überdosierung sind begrenzt. Im Falle einer Überdosierung werden eine Überwachung der Vitalfunktionen und eine mögliche symptomatische Behandlung empfohlen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anthrax-Impfstoffe, ATC-Code: J07AC

##### Wirkmechanismus

*Bacillus anthracis* enthält unter anderem drei bekannte Proteine namens protektives Antigen (PA), Letalfaktor (LF) und Ödemfaktor (EF). Jedes Protein für sich wirkt nicht zytotoxisch, aber die Kombination aus PA und LF oder PA und EF führt zur Bildung von Toxinen. BioThrax wirkt durch die Stimulation des Immunsystems in Form einer Produktion von schützenden Antikörpern gegen PA. Wenn PA auf diese Weise blockiert wird, können LF und EF nicht mit PA wechselwirken, wodurch die Toxine neutralisiert werden.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von BioThrax wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde aus Daten zur Immunogenität einschließlich der Titer für Anti-PA-IgG und Toxinneutralisation abgeleitet.

In den Jahren 1955 bis 1959 wurde eine frühere Version des adsorbierten Anthrax-Impfstoffs (verabreicht s.c. in Woche 0, 2, 4 und Monat 6, 12 und 18) hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit in einer exponierten, anfälligen und überwachten Population von 1.249 Textilfabrikarbeitern bewertet. Es traten 26 Fälle auf, davon 4 bei Personen mit unvollständiger Immunisierung, 21 bei ungeimpften Arbeitern und einer bei einem geimpften Arbeiter. Die Daten deuten auf eine Wirksamkeit des Impfstoffs von 92,5 % (unteres 95%-Konfidenzintervall (KI) = 65 %) hin.

In den von 1962 bis 1974 durch die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erhobenen Beobachtungsdaten wurden 27 Fälle von Milzbrand identifiziert, davon 24 bei nicht geimpften Personen und 3 bei Personen mit unvollständiger Immunisierung. Bei Personen, die mindestens drei der empfohlenen sechs Dosen des Anthrax-Impfstoffs (entweder früherer Impfstoff oder BioThrax) erhalten hatten, wurden keine dokumentierten Milzbrandfälle gemeldet.

##### Immunogenität

Die Bewertung der Immunogenität von BioThrax erfolgte bei immunisierten Personen und Tieren durch Quantifizierung der IgG-Immunantwort gegen das protektive Antigen (PA) sowie der Fähigkeit dieser Antikörper, das Anthrax-Letaltoxin zu neutralisieren. Es wurde eine hohe Korrelation zwischen Anti-PA-IgG-Antikörpern und Titern von toxinneutralisierenden Antikörpern (TNA) festgestellt. Anti-PA-IgG- und TNA-Antikörper korrelieren hinsichtlich Überleben und Schutz vor Milzbrand.

Studien an nicht-menschlichen Primaten (NHP) zeigten, dass die Impfung gegen Milzbrand vor einer andernfalls tödlichen Gabe von Anthraxsporen schützt und dass sie in Zusammenhang mit einer schützenden Immunantwort, die anhand von Anti-PA-IgG- oder TNA-Titern bestimmt wurde, steht. Es ist ethisch nicht vertretbar, vergleichbare Studien an menschlichen Probanden durchzuführen, weshalb die Wirksamkeitsbewertung von BioThrax auf der Extrapolation von Überlebensraten und schützenden Antikörpertitern in NHP-Studien beruht. Daher werden die NHP-Studien verwendet, um die mutmaßlich schützenden Antikörperspiegel beim Menschen abzuschätzen. Beim Menschen wurden Antikörperspiegel während des Grundimmunisierungszeitplans bestimmt und weiter verfolgt, um das Ansprechen auf die Auffrischdosen des Impfstoffs mit zu erfassen. Die Daten der NHP-Studien ermöglichen es, durch Extrapolation das Überleben von immunisierten Personen zu verschiedenen Zeitpunkten während der Impfzeitpläne abzuschätzen. Für Personen, die die 6-monatige Grundimmunisierung erhalten, wird geschätzt, dass sie eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 86,8 % haben, wenn bis zu 3 Jahre später eine Exposition gegenüber Anthraxsporen erfolgt; die Überlebenswahrscheinlichkeit steigt auf 99,7 %, wenn die Exposition einen Monat (d. h. bis Monat 43) nach der ersten Auffrischimpfung 3 Jahre nach der Grundimmunisierung (d. h. Auffrischimpfung in Monat 42) erfolgt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung menschlicher Antikörperreaktionen vor und nach Abschluss des Grundimmunisierungsschemas (0, 1 und 6 Monate) unter Verwendung verschiedener Dosierungszeitpläne und der für Menschen prognostizierten Überlebensraten basierend auf den NHP-Studien. In Tabelle 3 sind Antikörperantworten bei Menschen vor und nach Abschluss der Auffrischimpfung (3 Jahre nach der Grundimmunisierung) unter Verwendung verschiedener Dosierungszeitpläne und die für Menschen prognostizierten Überlebensraten basierend auf den NHP-Studien zusammengefasst.

**Tabelle 2 Ergebnisse zu Anti-PA-IgG-Antikörpern (GMC) im Serum und TNA ED<sub>50</sub> nach Grundimmunisierungsschema mit 95%igem Konfidenzintervall**

Zeitplan	Monat 1		Monat 2		Monat 6		1 Monat nach dem Abschluss der Grundimmunisierung (Monat 7)		
	Anti-PA (µg/ml)	TNA	Anti-PA (µg/ml)	TNA	Anti-PA (µg/ml)	TNA	Anti-PA (µg/ml)	TNA	% vs. Überleben
7-5-4 i.m. (n = 782)	2,6 (2,4, 2,9)	20,2 (19,2, 21,3)	46,4 (42,2, 51,0)	165,5 (146,2, 187,4)	3,9 (3,6, 4,3)	22,2 (20,8, 23,6)	206,9 (187,1, 227,0)	1423,9 (1253,1, 1617,9)	99,4 % (98,0, 99,9)

Anti-PA-IgG = Anti-protektivs Antigen-Immunglobulin G (geometrisches Mittel der Konzentration [geometric mean concentration, GMC])  
TNA ED<sub>50</sub> = toxinneutralisierender Antikörper (geometrisches Mittel des Titers)

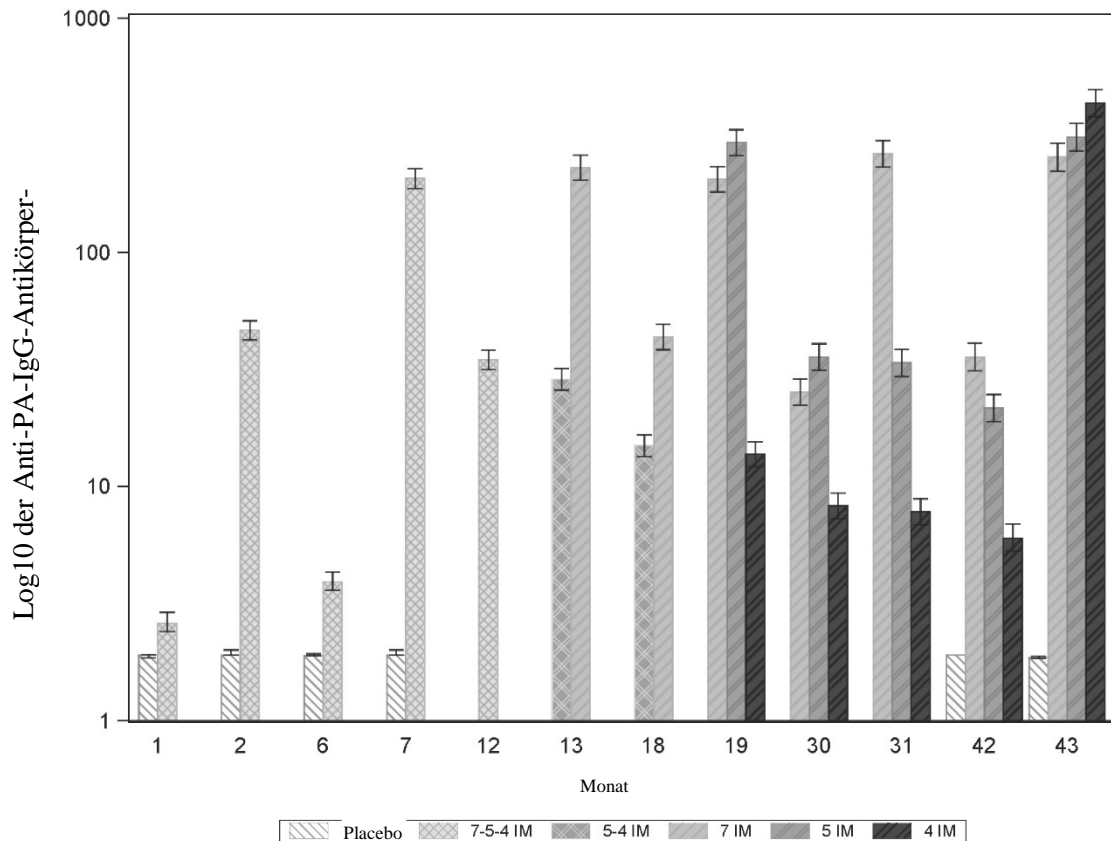
**Tabelle 3 Ergebnisse zu Anti-PA-IgG-Antikörpern (GMC) und TNA ED<sub>50</sub> im Serum nach Auffrischimpfungsschema mit 95%igem Konfidenzintervall**

Zeitplan	Monat 42 (vor Auffrischimpfung)			Monat 43 (1 Monat nach Auffrischimpfung)		
	Anti-PA (µg/ml)	TNA	% vs. Überleben	Anti-PA (µg/ml)	TNA	% vs. Überleben
4-i.m. <sup>1</sup>	6,0 (5,3, 6,9) (n = 161)	42,7 (33,8, 54,0) (n = 70)	86,8 % (80,8, 92,1)	433,2 (379,6, 494,4) (n = 157)	2825,9 (2175,2, 3671,3) (n = 66)	99,7 % (98,7, 100,0)
5-i.m.	21,6 (18,9, 24,7) (n = 145)	174,1 (139,3, 217,6) (n = 72)	95,8 % (91,6, 98,5)	310,0 (270,5, 355,3) (n = 141)	1876,2 (1603,1, 2195,9) (n = 67)	99,7 % (98,5, 100,0)
7-i.m.	35,7 (31,2, 40,9) (n = 147)	215,2 (166,4, 278,4) (n = 67)	98,1 % (94,9, 99,5)	254,8 (222,0, 292,4) (n = 139)	1451,0 (1139,5, 1847,7) (n = 56)	99,7 % (98,5, 100,0)

<sup>1</sup> - Das ist die lizenzierte Dosierung für BioThrax, wie in Abschnitt 4.2 dargestellt  
Anti-PA-IgG = Anti-protektivs Antigen-Immunglobulin G (geometrisches Mittel der Konzentration)  
TNA ED<sub>50</sub> = toxinneutralisierender Antikörper (geometrisches Mittel des Titers)

In Abbildung 1 ist die Anti-PA-IgG-Antikörper-Konzentration und in Abbildung 2 der TNA-Titer für die verschiedenen Impfzeitpläne im Zeitverlauf dargestellt. Die Zeitpunkte Monat 0, 1 und 6 entsprechen dem Grundimmunisierungszeitplan und in Monat 42 (3 Jahre nach der Grundimmunisierung) wird eine Auffrischimpfung verabreicht. Der Zeitpunkt Monat 7 entspricht 1 Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung und Monat 43 entspricht 1 Monat nach der Auffrischimpfung.

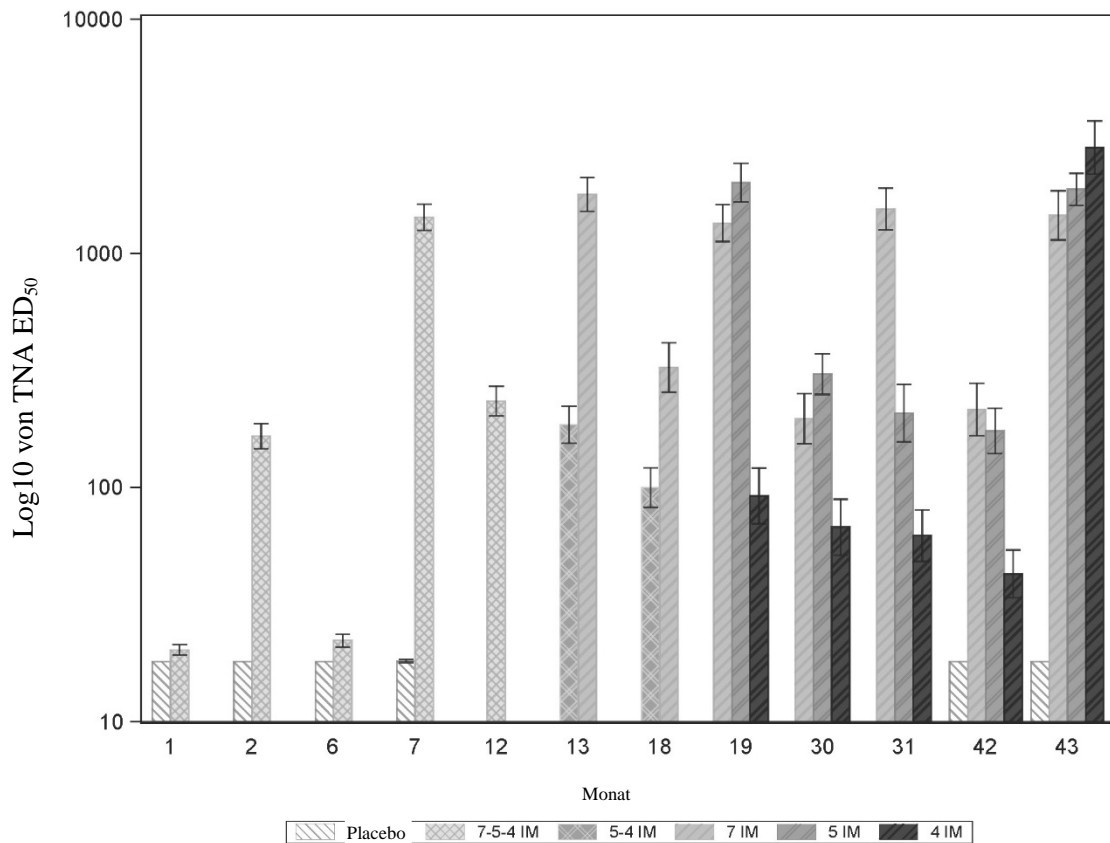
**Abbildung 1 Konzentration der Anti-PA-IgG-Antikörper im Zeitverlauf**



Hinweis: Die untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) des Assays liegt bei 1,8 µg/ml



Abbildung 2 Titer von TNA ED<sub>50</sub> im Zeitverlauf



Hinweis: Die untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) des Assays liegt bei TNA ED<sub>50</sub> = 18

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Pharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Tierstudien (Kaninchen) wurden bei für die klinische Dosis relevanten Dosen keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, die Entwicklung des Fortpflanzungssystems oder die postnatale Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzethoniumchlorid  
Formaldehyd  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

Zum Adsorbens siehe Abschnitt 2.

---

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, siehe Abschnitt 4.5

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

Nach dem Anbruch der Durchstechflasche sollte der Inhalt innerhalb von 28 Tagen verbraucht und wie in [Abschnitt 6.4](#) beschrieben aufbewahrt werden.

## **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.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml Mehrdosen (10 x 0,5 ml Dosen)- Durchstechflasche (Typ-I-Glass) mit Stopfen (Chlorobutyl-Kautschuk).

Die Packungsgröße umfasst eine (1) solche Durchstechflasche.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor dem Gebrauch die Durchstechflasche kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.

Der Impfstoff sollte vor dem Gebrauch visuell kontrolliert werden. Wenn das Produkt eine Verfärbung oder sichtbare Partikel aufweist, die Durchstechflasche samt Inhalt entsorgen.

Datum und Uhrzeit des Anbruchs auf der Durchstechflasche vermerken.

Verwenden Sie für jede zu impfende Person eine neue sterile Nadel und Spritze, um die Übertragung von Hepatitis-Viren oder anderen Infektionserregern zu vermeiden.

Bewahren Sie die Mehrdosen-Durchstechflasche außerhalb der unmittelbaren Patientenumgebung unter Einhaltung der in Abschnitt 6.4 aufgeführten Lagerungsbedingungen auf.

Sammeln oder mischen Sie übrig gebliebenen Impfstoff niemals für späteren Gebrauch.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Emergent Sales and Marketing Germany GmbH  
Vichystraße 14  
76646 Bruchsal  
Deutschland  
Tel.: 0049 7251 32197031  
Fax: 0049 7251 32197010

---

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

PEI.H.04350.01.1

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.06.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

09.2018