

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rabipur®  
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Rabiësvaccin, geïnactiveerd

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie bevat 1 dosis (1 ml):

Rabiësvirus\* (geïnactiveerd, stam Flury LEP).....≥ 2,5 IE

\* geproduceerd op gezuiverde kuikenembryocellen

Voor een lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.  
Een heldere kleurloze oplossing ontstaat na reconstitutie van het witte gevriesdroogde poeder met het heldere en kleurloze oplosmiddel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- a) Pre-expositie profylaxe (vóór een mogelijk risico van blootstelling aan rabiës)
- b) Post-expositie profylaxe (na bekende of mogelijke blootstelling aan rabiës)

Er dient rekening gehouden te worden met nationale en/of WHO-richtlijnen met betrekking tot de preventie van rabiës.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### *Dosering*

De aanbevolen enkele intramusculaire dosis is 1 ml voor alle leeftijdsgroepen.

Indien de beschikbaarheid van het vaccin dit mogelijk maakt, wordt aangeraden om één type celcultuurvaccin te gebruiken gedurende de hele kuur voor pre- of post-expositie immunisatie. Het aanhouden van de aanbevolen schema's is echter van uiterst groot belang voor post-expositie profylaxe, zelfs wanneer een ander type celcultuurvaccin gebruikt moet worden.

#### PRE-EXPOSITIE PROFYLAXE

##### Primaire immunisatie

Bij tevoren niet gevaccineerde personen bestaat een startkuur voor pre-expositie profylaxe uit drie doses (van elk 1 ml) die toegediend worden op dag 0, 7 en 21 of 28.

##### Herhalingsdoses

De noodzaak van periodiek serologisch onderzoek op de aanwezigheid van antilichamen ≥ 0,5 IE/ml (zoals vastgesteld door de Snelle Focus-Fluorescent Inhibitietest) en de toediening van herhalingsdoses dient te worden beoordeeld in overeenstemming met officiële aanbevelingen. Het volgende is een algemene richtlijn:

- Onderzoek op neutraliserende antilichamen met tussenpozen van 6 maanden wordt gewoonlijk aangeraden, als het risico van expositie hoog is (b.v. laboratoriumpersoneel dat met het rabiësvirus werkt).
- Bij personen bij wie men van mening is, dat deze voortdurend het risico van expositie aan rabiës lopen (b.v. dierenartsen en hun assistenten, medewerkers in wildreservaten, jagers), dient een serologisch onderzoek gewoonlijk ten minste elke 2 jaar verricht te worden, met kortere tussenpozen indien dit met het oog op het risico dat eventueel gelopen wordt, passend wordt geacht.
- In bovengenoemde gevallen dient een herhalingsdosis gegeven te worden, als de antilichaamtiter beneden 0,5 IE/ml komt.
- Als alternatief is het mogelijk dat herhalingsdoses worden gegeven met officieel aanbevolen tussenpozen zonder voorafgaand serologisch onderzoek, in overeenstemming met het risico dat eventueel gelopen wordt. De ervaring laat zien dat herhalingsdoses gewoonlijk elke 2-5 jaar nodig zijn.

Rabipur kan gebruikt worden voor herhalingsvaccinatie na eerdere immunisatie met een vaccin met rabiësvirus gekweekt op humane diploïde cellen.

#### POST-EXPOSITIE PROFYLAXE

Post-expositie immunisatie dient zo snel mogelijk na expositie te beginnen en dient gepaard te gaan met lokale maatregelen op de plek van inoculatie om het risico van infectie te verminderen. De officiële richtlijnen dienen geraadpleegd te worden met betrekking tot de juiste bijkomende maatregelen die genomen dienen te worden ter voorkoming van infectie (zie ook rubriek 4.4).

#### Eerder volledig geïmmuniseerde personen:

Voor de WHO-blootstellingscategorieën II en III en in gevallen van categorie I waar er onzekerheid bestaat met betrekking tot de juiste classificatie van blootstelling (zie tabel 1 hieronder), dienen twee doses (van elk 1 ml) toegediend te worden, telkens één op dag 0 en dag 3. Op basis van individuele gevallen kan schema A (zie tabel 2 hieronder) toegepast worden, als de laatste dosis vaccin meer dan twee jaar geleden toegediend werd.

Tabel 1: Immunisatieschema's afgestemd op verschillende wijze van aanraking, blootstelling en aanbevolen post-expositie profylaxe (WHO 2004)

Categorie	Aard van het contact met een huisdier of wild <sup>a)</sup> dier waarvan vermoed wordt of waarvan het zeker is dat het rabiës heeft, of met een dier dat niet beschikbaar is voor testen	Type blootstelling	Aanbevolen post-expositie profylaxe
<b>I</b>	Dieren aanraken of voeren Likjes op intacte huid Aanraken van geïnoculeerd dierlijk lokmiddel met intacte huid	Geen	Geen, indien betrouwbare anamnese beschikbaar is. Bij onbetrouwbare anamnese behandelen volgens schema A (zie tabel 2).
<b>II</b>	Knabbelen op onbedekte huid Kleine krassen of schaafwonden zonder bloeden Aanraken van geïnoculeerd dierlijk lokmiddel met niet-intacte huid	Gering	Vaccin onmiddellijk toedienen <sup>b)</sup> Stoppen met de behandeling als het dier gezond blijft gedurende een observatieperiode van 10 dagen <sup>c)</sup> of als met betrouwbare laboratoriumtests met gebruik van geschikte diagnostische technieken is aangetoond dat het dier negatief is voor rabiës. Bij onzekerheid en/of blootstelling in een gebied met een hoog risico actieve en passieve behandeling toedienen als in schema B (zie tabel 2).
<b>III</b>	Enkelvoudige of meervoudige beten of krassen door de huid heen, likjes op niet-intacte huid	Ernstig	Rabiësimmunoglobuline en vaccin onmiddellijk toedienen <sup>b)</sup> als in schema B (zie tabel 2).

	Besmetting van slijmvliezen met speeksel (d.w.z. likjes) Blootstelling aan vleermuizen <sup>d)</sup> Aanraken van geïnoculeerd dierlijk lokmiddel met slijmvliezen of verse huidwond		Stoppen met de behandeling als het dier gezond blijft gedurende een observatieperiode van 10 dagen <sup>e)</sup> of als met betrouwbare laboratoriumtests met gebruik van geschikte diagnostische technieken is aangetoond dat het dier negatief is voor rabiës.
--	--	--	--

- <sup>a)</sup> Blootstelling aan knaagdieren, konijnen en hazen vereisen zelden of nooit specifieke anti-rabiës post-expositie profylaxe.
- <sup>b)</sup> Als een ogenschijnlijk gezonde hond of kat in of uit een gebied met een laag risico onder observatie geplaatst wordt, kan de situatie uitstel van het starten van behandeling rechtvaardigen.
- <sup>c)</sup> Deze observatieperiode is alleen van toepassing op honden en katten. Met uitzondering van bedreigde diersoorten, moeten huisdieren en wilde dieren waarvan vermoed wordt dat deze rabiës hebben op humane wijze worden gedood en hun weefsels moeten met behulp van geschikte laboratoriumtechnieken worden onderzocht op aanwezigheid van rabiësantigeen.
- <sup>d)</sup> Post-expositie profylaxe moet worden overwogen wanneer een mens in aanraking is geweest met een vleermuis, tenzij degene die is blootgesteld een beet of kras, of blootstelling aan slijmvliezen, kan uitsluiten.

Niet geïmmuniseerde personen of personen met onzekere immunestatus

Afhankelijk van de WHO-categorien zoals in tabel 1 kan behandeling volgens schema's A of B (zie tabel 2 hieronder) nodig zijn voor nog niet eerder geïmmuniseerde personen en voor diegenen die minder dan 3 doses vaccin toegediend hebben gekregen of die een vaccin van twijfelachtige potentie toegediend hebben gekregen.

Tabel 2: Post-expositie profylaxe van personen met geen of onzekere immunestatus

Schema A Actieve immunisatie na blootstelling is vereist	Schema B Actieve en passieve immunisatie na blootstelling zijn vereist
Eén injectie Rabipur i.m. op de dagen: 0, 3, 7, 14, 28 (5-doses schema)  Of  Eén dosis Rabipur wordt toegediend in de rechter deltaspier en één dosis in de linker deltaspier op dag 0, en één dosis wordt toegediend in de deltaspier op de dagen 7 en 21 (2-1-1 behandelingsschema). Bij kleine kinderen moet het vaccin worden toegediend in de dijjen.	Rabipur toedienen als in schema A + 1 x 20 IE/kg lichaamsgewicht humaan rabiësimmunoglobuline* tegelijkertijd met de eerste dosis Rabipur. Indien HRIG niet beschikbaar is op het moment van de eerste vaccinatie, mag dit niet later dan 7 dagen na de eerste vaccinatie toegediend worden.

\* Goed nota nemen van de aanwijzingen van de fabrikant met betrekking tot toediening

Immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met een uitzonderlijk hoog risico op het krijgen van rabiës

Voor immuungecompromitteerde patiënten, patiënten met meerdere wonden en/of wonden aan het hoofd of op andere plaatsen met veel zenuwen en patiënten bij wie de behandeling met vertraging is gestart, wordt het volgende aangeraden:

- Het behandelingsschema met immunisatie op dag 0, 3, 7, 14 en 28 dient voor deze gevallen gebruikt te worden.
- Twee doses vaccin kunnen op dag 0 toegediend worden. Dat wil zeggen, één enkele dosis van 1 ml vaccin dient in de rechter deltaspier geïnjecteerd te worden en de andere enkele dosis in de linker deltaspier. Bij kleine kinderen moet één dosis worden toegediend in het anterolaterale gebied van elke dij.

Patiënten met ernstige immunosuppressie kunnen eventueel geen immunologische reactie ontwikkelen na een rabiësvaccinatie. Daarom is een snelle en geschikte wondverzorging na een blootstelling een zeer belangrijke stap om overlijden te voorkomen. Bovendien moet rabiësimmunoglobuline

toegediend worden bij alle patiënten met immunosuppressie die wonden van categorie II en categorie III hebben opgelopen.

Bij immuungecompromitteerde patiënten moet 14 dagen na de eerste injectie de titer van neutraliserende antilichamen gemeten worden. Patiënten met een titer van minder dan 0,5 IE/ml moeten zo snel mogelijk nog eens twee doses vaccin tegelijkertijd toegediend krijgen. Verdere controles van de antilichaamtiter moeten verricht worden en verdere doses vaccin moeten indien nodig toegediend worden.

*In alle gevallen moet men zich nauwkeurig aan het immunisatieschema zoals aanbevolen houden, zelfs als de patiënt pas behandeld wordt nadat geruime tijd verstreken is sinds de blootstelling aan het virus.*

#### *Wijze van toediening*

Het vaccin moet worden toegediend middels een intramusculaire injectie in de deltaspier, of in het anterolaterale gebied van de dij bij kleine kinderen.

Het mag niet worden toegediend middels intragluteale injectie.

*Niet toedienen middels intravasculaire injectie (zie rubriek 4.4).*

### **4.3 Contra-indicaties**

#### Post-expositie profylaxe

Wanneer het post-expositie profylaxe betreft, zijn er geen contra-indicaties voor vaccinatie. Echter personen van wie vermoed wordt, dat zij het risico lopen van een ernstige overgevoeligheidsreactie dienen een alternatief rabiësvaccin te krijgen als een geschikt product beschikbaar is (zie ook rubriek 4.4 met betrekking tot eerdere overgevoeligheidsreacties).

#### Pre-expositie profylaxe

Rabipur mag niet toegediend worden aan personen van wie bekend is, dat ze een ernstige overgevoeligheidsreactie vertonen op een van de bestanddelen van het vaccin. Denk eraan, dat het vaccin polygeline en residuen van kippeneiwitten bevat, en sporen van neomycine, chloortetracycline en amfotericine B kan bevatten (zie ook rubriek 4.4).

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute ziekte die gepaard gaat met koorts. Kleine infecties zijn geen contra-indicatie voor vaccinatie.

### **4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Net als bij alle vaccins moet geschikte medische behandeling onmiddellijk voor gebruik beschikbaar zijn in het uitzonderlijke geval van een anafylactische reactie op het vaccin.

Een anamnese van allergie voor eieren of een positieve huidtest op ovalbumine betekent niet per se dat een persoon allergisch zal zijn voor Rabipur. Echter, patiënten van wie bekend is dat zij een ernstige overgevoeligheidsreactie vertonen op eieren of eiproducten, dienen het vaccin niet toegediend te krijgen voor pre-expositie profylaxe. Deze personen dienen het vaccin niet toegediend te krijgen voor post-expositie profylaxe, tenzij geen geschikt alternatief vaccin beschikbaar is; in dit geval moeten alle injecties toegediend worden onder nauwlettende controle en met faciliteiten voor spoedbehandeling. Hetzelfde geldt voor personen van wie bekend is dat zij een ernstige overgevoeligheidsreactie vertonen op een van de andere bestanddelen van Rabipur zoals polygeline (stabilisator), of op amfotericine B, chloortetracycline of neomycine (waarvan sporen aanwezig kunnen zijn); deze mogen het vaccin niet toegediend krijgen voor pre-expositie profylaxe. Het vaccin dient aan dergelijke personen niet toegediend te worden voor post-expositie profylaxe, tenzij geen geschikt alternatief vaccin beschikbaar is; in dit geval moeten dezelfde voorzorgsmaatregelen als hierboven genomen worden.

*Niet toedienen middels intravasculaire injectie.*

Indien het vaccin onbedoeld intravasculair toegediend wordt, is het risico van ernstige bijwerkingen aanwezig, waaronder shock.

Na contact met dieren waarvan vermoed wordt, dat deze drager zijn van rabiës, is het van groot belang, de volgende procedures in acht te nemen (volgens WHO 1997):

*Onmiddellijke behandeling van de wond*

Om het rabiësvirus te verwijderen, de wond onmiddellijk schoonmaken met zeep en grondig afspoelen met water. Vervolgens behandelen met alcohol (70%) of jodiumtinctuur. Waar mogelijk, moeten bijtewonden niet gesloten worden met een hechting, of slechts gehecht worden om aanhechting te waarborgen.

*Tetanusvaccinatie en toediening van rabiësimmunoglobuline*

Profylaxe tegen tetanus moet indien nodig uitgevoerd worden.

In gevallen waar passieve immunisatie geïndiceerd is, moet zoveel van de aanbevolen dosis humaan rabiësimmunoglobuline (HRIG) als anatomisch gezien mogelijk is zo diep mogelijk in en rond de wond aangebracht worden. Enig resterend HRIG moet intramusculair geïnjecteerd worden op een plaats die ver verwijderd is van de plaats voor toediening van het vaccin, bij voorkeur intragluteaal. Raadpleeg voor meer informatie a.u.b. de samenvatting van de productkenmerken en/of bijsluiter van HRIG.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij immuungecompromiteerde patiënten, onder wie degenen die immunosuppressieve behandeling krijgen, kan een adequate respons op het rabiësvaccin achterwege blijven. Derhalve wordt aanbevolen om op serologische responses bij dergelijke patiënten te controleren en zo nodig extra doses toe te dienen (zie rubriek 4.2 voor meer informatie).

Toediening van rabiësimmunoglobuline kan nodig zijn voor beheersing, maar kan de effecten van gelijktijdig toegediend rabiësvaccin afzwakken. Het is derhalve belangrijk, dat rabiësimmunoglobuline slechts één keer toegediend wordt voor behandeling van elke risicovolle blootstelling en met inachtneming van de aanbevolen dosis.

Andere essentiële geïnactiveerde vaccins mogen tegelijkertijd met Rabipur toegediend worden. Andere injecteerbare geïnactiveerde vaccins moeten op afzonderlijke injectieplekken toegediend worden.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Geen gevallen van letsel dat toegeschreven kan worden aan het gebruik van Rabipur tijdens zwangerschap, zijn waargenomen. Alhoewel het niet bekend is of Rabipur moedermelk binnendringt, is er geen risico beschreven voor het kind dat borstvoeding krijgt. Rabipur kan toegediend worden aan vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, wanneer het post-expositie profylaxe betreft.

Het vaccin kan ook gebruikt worden voor pre-expositie profylaxe tijdens zwangerschap en bij vrouwen die borstvoeding geven, als men van mening is, dat het mogelijke voordeel opweegt tegen eventueel risico voor de foetus/het kind.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het is onwaarschijnlijk, dat het vaccin beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tot gevolg heeft.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische onderzoeken waren de het vaakst gerapporteerde, actief nagevraagde bijwerkingen pijn op de plaats van injectie (30-85 %, voornamelijk pijn ten gevolge van injectie) of verharding op de plaats van injectie (15-35 %). De meeste reacties op de plaats van injectie waren niet ernstig en verdwenen binnen 24 tot 48 uur na injectie. Verder werden de volgende bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken en/of tijdens de periode waarin het vaccin op de markt was:

Standaard orgaansysteem	Frequentie	Bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak > 1/10	Pijn op de plaats van injectie, reactie op de plaats van injectie, verharding op de plaats van injectie, zwelling op de plaats van injectie
	Vaak > 1/100, < 1/10	Asthenie, malaise, koorts, koude rillingen, vermoeidheid, griepachtige verschijnselen, erytheem op de plaats van injectie
	Soms >1/1.000, < 1/100	Duizeligheid
Hartaandoeningen	Zelden > 1/10.000, < 1/1.000	Reacties van de bloedsomloop (zoals hartkloppingen of opvliegers)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak > 1/100, < 1/10	Lymfadenopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden < 1/10.000	Vertigo
Oogaandoeningen	Zelden > 1/10.000, < 1/1.000	Visusstoornis
Zenuwstelselaandoeningen*	Vaak > 1/100, < 1/10	Hoofdpijn
	Zelden > 1/10.000, < 1/1.000	Paresthesie
	Zeer zelden < 1/10.000	Zenuwstelselaandoeningen (zoals parese of syndroom van Guillain-Barré)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak > 1/100, < 1/10	Uitslag
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden < 1/10.000	Allergische reacties (zoals anafylaxe, bronchospasme, oedeem, urticaria of pruritus), serumziekte-achtige symptomen
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak > 1/100, < 1/10	Myalgie, arthralgie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak > 1/100, < 1/10	Maagdarmsstelselaandoening (zoals misselijkheid of buikpijn)

\* Statistisch is er geen aanwijzing voor een verhoogde frequentie van primaire manifestaties of teweeggebrachte aanvallen van autoimmuunziekten (b.v. multiple sclerose) na vaccinatie. In afzonderlijke gevallen kan het echter niet absoluut uitgesloten worden, dat een vaccinatie een acute aanval kan teweegbrengen bij patiënten met overeenkomstige genetische dispositie. Volgens de huidige stand van de wetenschappelijke kennis zijn vaccinaties niet de oorzaak van autoimmuunziekten.

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering bekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: J07B G01

#### Pre-expositie profylaxe

In klinische onderzoeken met niet eerder geïmmuniseerde personen bereiken bijna alle personen een beschermende antilichaamtiter ( $\geq 0,5$  IE/ml) op dag 28 van een primaire reeks van drie injecties Rabipur, wanneer deze volgens het aanbevolen schema intramusculair toegediend worden. Aangezien de antilichaamtiter langzaam afnemen, zijn herhalingsdoses vereist om de antilichaamspiegels boven 0,5 IE/ml te houden. In klinische onderzoeken is echter gebleken, dat beschermende antilichaamtiter gedurende 2 jaar na immunisatie met Rabipur voor 100% standhouden zonder extra herhalingsdoses.

In klinische onderzoeken veroorzaakte een herhalingsdosis Rabipur een 10-voudige of grotere toename van geometrische gemiddelde titers (*Geometric Mean Titres [GMT's]*) op dag 30. Er is ook aangetoond, dat personen die eerder geïmmuniseerd waren met een vaccin met rabiësvirus gekweekt op humane diploïde cellen (*Human Diploid Cell Vaccine, HDCV*), een snelle anamnestiche respons ontwikkelden, toen zij een herhalingsdosis met Rabipur kregen.

Bij een beperkt aantal ( $n = 28$ ) geteste personen is aangetoond, dat antilichaamtiter gedurende 14 jaar standhielden.

Desondanks moet de noodzaak en het tijdstip van herhalingsdoses op basis van individuele gevallen beoordeeld worden, waarbij rekening gehouden moet worden met officiële richtlijnen (zie ook rubriek 4.2).

#### Post-expositie profylaxe

In klinische onderzoeken veroorzaakte Rabipur neutraliserende antilichamen ( $\geq 0,5$  IE/ml) bij 98% van de patiënten binnen 14 dagen en bij 99-100% van de patiënten op dag 28-38, indien toegediend volgens het door de WHO aanbevolen schema van vijf intramusculaire injecties van 1 ml, telkens één op dag 0, 3, 7, 14 en 28.

Gelijktijdige toediening van Humaan Rabiësimmunoglobuline (HRIG) of paardenrabiësimmunoglobuline (*Equine Rabies Immunoglobulin [ERIG]*) met de eerste dosis rabiësvaccin veroorzaakte een lichte afname in GMT's. Deze wordt echter niet als klinisch relevant beschouwd.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek, waaronder onderzoeken m.b.t. toediening van een enkele dosis, herhaalde dosering en lokale tolerantie, lieten geen onverwachte bevindingen en geen toxiciteit in de doelorganen zien. Er zijn geen genotoxiciteits- en reproductietoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Poeder:*

Trometamol  
Natriumchloride  
Dinatriumedetaat  
Kalium-L-glutamaat  
Polygeline  
Sucrose

*Oplosmiddel:*

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag Rabipur niet in dezelfde spuit gemengd worden met andere geneesmiddelen. Er zijn geen interacties gemeld met gelijktijdig toegediende andere vaccins.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking met  
poeder in een injectieflacon (glas van type I) met stop (chlorobutyl)  
1 ml oplosmiddel voor oplossing in een ampul (glas van type I)  
met of zonder injectiespuit (polypropyleen met zuigerstop van polyethyleen)  
*Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.*

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het vaccin moet zowel voor als na reconstitutie visueel gecontroleerd worden op vreemde deeltjes en/of wijziging van fysiek voorkomen. Het vaccin mag niet gebruikt worden als een wijziging van het voorkomen van het vaccin heeft plaatsgevonden.

Na reconstitutie van het witte, gevriesdroogde poeder met het heldere en kleurloze oplosmiddel ontstaat een heldere, kleurloze oplossing.

Het poeder voor oplossing moet onmiddellijk voorafgaande aan injectie met behulp van het bijgeleverde oplosmiddel voor oplossing gereconstitueerd worden, waarbij het voorzichtig geschud dient te worden. Het gereconstitueerde vaccin moet onmiddellijk gebruikt worden.

Tijdens de bereiding is de injectieflacon onder vacuüm afgedicht. Daarom wordt aanbevolen om, ter voorkoming van problemen met het opzuigen van het gereconstitueerde vaccin, de naald los te schroeven van de injectiespuit om de negatieve druk op te heffen. Vervolgens kan het vaccin eenvoudig worden opgezogen uit de injectieflacon. Het wordt afgeraden om overdruk te genereren, omdat hierdoor problemen ontstaan bij het opzuigen van de juiste hoeveelheid vaccin.

Al het ongebruikte vaccin en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041, Marburg  
Duitsland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 29095

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 15 maart 2004

Datum van laatste hernieuwing: 12 mei 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

7 juni 2010

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7.