

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **Rabipur®**

**(Vaccino rabico PCEC)**

#### **1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:**

Rabipur® ≥ 2,5 UI/ml, polvere e solvente per soluzioni iniettabili  
Vaccino rabico per uso umano preparato su colture cellulari

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Dopo ricostituzione, una dose (1 ml) contiene:

Virus della rabbia\* inattivato (ceppo Flury LEP) ≥ 2,5 UI

\*prodotto su cellule di embrione di pollo purificate

Per gli eccipienti vedere la Sezione 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Dopo la ricostituzione della polvere bianca liofila con il solvente limpido incolore si ottiene una soluzione limpida incolore.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

- a) Profilassi pre-esposizione (prima del possibile rischio di esposizione alla rabbia)
- b) Trattamento post-esposizione (dopo accertata o probabile esposizione alla rabbia)

E' necessario porre attenzione alle indicazioni nazionali e/o a quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in materia di prevenzione della rabbia.

##### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

###### **Posologia**

La dose intramuscolare singola raccomandata è di 1 ml a tutte le età.

Quando possibile, secondo la disponibilità di vaccino, si raccomanda di usare vaccini ottenuti dallo stesso tipo di colture cellulari per tutta la durata dell'immunizzazione pre- o post-esposizione. Comunque, nel trattamento post-esposizione è di basilare importanza seguire la schedula raccomandata, anche dovendo far ricorso a un vaccino ottenuto da colture cellulari diverse.

## PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

### Immunizzazione primaria

In persone non vaccinate precedentemente, la profilassi pre-esposizione consiste in tre dosi (da 1 ml ciascuna) ai giorni: 0, 7, e 21 o 28.

### Dosi Di Richiamo

Si deve accertare, in accordo alle raccomandazioni ufficiali, la necessità di controlli periodici del siero per rilevare una presenza di anticorpi superiore a 0.5 UI/ml (con il Rapid Focus-Fluorescent inhibition Test) e l'opportunità di dosi di richiamo.

Quelle che seguono sono indicazioni generali:

- Il controllo ogni 6 mesi degli anticorpi neutralizzanti è solitamente raccomandato quando il rischio di esposizione è alto (es. personale di laboratorio che lavora con virus rabico)
- Le persone continuamente esposte al rischio della rabbia (es. veterinari e loro assistenti, personale delle riserve, cacciatori, ecc..) **devono** effettuare il controllo serologico almeno ogni 2 anni o a intervalli più brevi, se necessario, a seconda del livello di rischio valutato.
- Nei casi sopra descritti, **deve** essere somministrata una dose di richiamo se il titolo anticorpale è inferiore a 0.5 UI/ml.
- In alternativa, è possibile somministrare dosi di richiamo agli intervalli ufficialmente raccomandati, senza effettuare prima il test serologico, a seconda del livello di rischio valutato. Sulla base dell'esperienza, dosi di richiamo sono solitamente necessarie ogni 2-5 anni.

Rabipur può essere usato come vaccino di richiamo dopo una precedente immunizzazione con vaccino rabico ottenuto da cellule diploidi umane.

## TRATTAMENTO POST-ESPOSIZIONE

Il trattamento post-esposizione deve iniziare prima possibile dopo l'esposizione e deve essere accompagnato da interventi localizzati al sito di inoculo, tali da ridurre il rischio di infezione. Si consultino le indicazioni ufficiali in merito alle misure da prendere per prevenire l'instaurarsi dell'infezione (vedi anche sezione 4.4).

### Individui che hanno ricevuto in precedenza una immunizzazione completa

Per le categorie di esposizione II e III dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, e per i casi in categoria I dove la corretta classificazione dell'esposizione è incerta (vedi Tabella 1 più avanti), devono essere somministrate due dosi (da 1 ml ciascuna) ai giorni 0 e 3. In base ad una valutazione caso per caso, può essere applicata la scheda A (vedi successiva Tabella 2) se l'ultima dose di vaccino è stata somministrata più di due anni prima.

Tabella 1: Schedule di immunizzazione secondo i differenti tipi di esposizione (Organizzazione Mondiale della Sanità 2002)

Categoria di esposizione	Tipo di contatto con animale rabido o sospetto tale, domestico o selvaggio, o animale che non è possibile tenere in osservazione <sup>(a)</sup>	Trattamento raccomandato
<b>I</b>	L'animale è stato toccato o alimentato Lambitura su cute integra Contatto con esche contaminate da animali, su cute integra	Nessuno, se è possibile raccogliere una storia attendibile Se la storia non è attendibile, effettuare il trattamento secondo la schedula A (vedi Tabella 2)
<b>II</b>	Morsicatura leggera su cute non integra Graffi o abrasioni superficiali senza sanguinamento Lambiture su cute non integra Contatto con esche contaminate da animali, su cute non integra	Somministrare immediatamente <sup>(b)</sup> il vaccino secondo la schedula A (vedi Tabella 2)  In casi di incertezza e/o esposizione in aree ad alto rischio, effettuare il trattamento attivo e passivo descritto nella schedula B (vedi Tabella 2).  (Vedi anche nota c)
<b>III</b>	Ferite o graffi transdermici singoli o multipli Contaminazione delle mucose con saliva (es. lambiture) Contatto con esche contaminate da animali, su mucose o su ferite recenti della cute	Somministrare immediatamente <sup>(b)</sup> il vaccino e le immunoglobuline secondo la schedula A (vedi Tabella 2)  (Vedi anche nota c)

- (a) L'esposizione a roditori, conigli e lepri, spesso, se non sempre, richiede un trattamento specifico anti-rabbia.
- (b) Se un cane o un gatto apparentemente in buona salute vengono posti sotto osservazione, può essere giustificato posticipare il trattamento specifico
- (c) Interrompere il trattamento se l'animale è un cane o un gatto e resta in buona salute per un periodo di osservazione di 10 giorni o se l'animale viene soppresso e risulta negativo alla rabbia dopo appropriate analisi di laboratorio. Fatta eccezione per le specie animali minacciate o in via di estinzione, gli altri animali domestici o selvaggi sospetti rabici dovrebbero essere soppressi e i loro tessuti esaminati usando appropriate tecniche di laboratorio.

Individui non immunizzati o con situazione immunitaria incerta

A seconda della categoria descritta in Tabella 1 stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, per le persone non immunizzate e per coloro che hanno ricevuto meno di 3 dosi di vaccino o che hanno ricevuto un vaccino ad attività dubbia, può essere necessario il trattamento secondo le schedule A o B (vedi Tabella 2).

Tabella 2: Trattamento post-esposizione dei soggetti non immunizzati o con situazione immunitaria incerta

Schedula A	Schedula B
E' necessaria l'immunizzazione attiva dopo esposizione	Sono necessarie l'immunizzazione attiva e passiva dopo esposizione
Una iniezione intramuscolare di Rabipur ai giorni: 0, 3, 7, 14, 28 (schedula da 5 dosi) oppure Una dose di Rabipur somministrata nel muscolo deltoide del braccio destro più una dose di Rabipur somministrata nel muscolo deltoide del braccio sinistro al giorno 0, e una dose somministrata nel muscolo deltoide ai giorni 7 e 21 (modello 2-1-1). Nei bambini piccoli il vaccino deve essere somministrato nella coscia.	Somministrare Rabipur secondo le indicazioni della schedula A +  1 x 20 UI/Kg di peso corporeo di immunoglobuline* umane anti rabbia contemporaneamente alla prima dose di Rabipur. Se non dovessero essere disponibili HRIG al momento della prima vaccinazione, queste devono essere somministrate entro 7 giorni dalla prima vaccinazione.

\* Seguire le istruzioni del produttore per la somministrazione.

Pazienti immunocompromessi e pazienti a rischio particolarmente elevato di contrarre la rabbia

I pazienti immunocompromessi, quelli che hanno ferite multiple e/o ferite sulla testa o altre aree ad alta innervazione, quelli per i quali l'inizio del trattamento è stato ritardato, si raccomanda:

- per questi casi deve essere usato il calendario di immunizzazione ai giorni 0, 3, 7, 14, 28
- Due dosi di vaccino possono essere somministrate al giorno 0. Cioè, una dose di 1 ml somministrata nel muscolo deltoide del braccio destro più una dose di 1 ml somministrata nel muscolo deltoide del braccio sinistro. Nei bambini piccoli deve essere somministrata una dose nella regione anterolaterale di ciascuna coscia.

I pazienti gravemente immunocompromessi potrebbero non sviluppare una risposta immunologica a seguito della vaccinazione anti-rabica. Per questo, l'immediato e appropriato trattamento delle ferite a seguito dell'esposizione, costituisce una misura essenziale al fine di prevenire il decesso.

In aggiunta, immunoglobuline anti-rabiche devono essere somministrate a tutti i pazienti immunocompromessi con ferite che rientrano nella Categoria I e nella Categoria II.

Nei pazienti immunocompromessi, deve essere controllato il titolo di anticorpi neutralizzanti 14 giorni dopo la prima iniezione. Ai pazienti con titolo anticorpale inferiore a 0,5 Unità Internazionali per ml dovranno essere somministrate contemporaneamente altre due dosi di vaccino il prima possibile. Dovranno essere effettuati ulteriori controlli del titolo anticorpale e, se necessario, dovranno essere somministrate ulteriori dosi di vaccino.

*In tutti i casi, la schedula vaccinale deve essere seguita esattamente, secondo le raccomandazioni, anche se il paziente si presenta per il trattamento dopo che è trascorso un considerevole lasso di tempo dal momento dell'esposizione.*

#### **Modo di somministrazione**

Il vaccino deve essere iniettato per via intramuscolare nel muscolo deltoide, o, nei bambini piccoli, nella regione antero-laterale della coscia

Non deve essere iniettato nella regione glutea.

*Non somministrare per via intravascolare (vedi Sezione 4.4)*

### **4.3. Controindicazioni**

#### Trattamento post-esposizione.

Non esistono controindicazioni alla vaccinazione in caso di trattamento post-esposizione. Comunque, ai soggetti considerati a rischio di reazioni gravi di ipersensibilità deve essere somministrato, se disponibile, un vaccino rabico alternativo (vedi anche Sezione 4.4 in merito alle precedenti reazioni di ipersensibilità).

#### Profilassi pre-esposizione.

Rabipur non deve essere somministrato a soggetti con una storia precedente di gravi reazioni di ipersensibilità ad uno dei costituenti del vaccino. Si noti che il vaccino contiene poligelina, tracce di neomicina, clorotetraciclina, anfotericina B e proteine di pollo (vedi anche Sezione 4.4)

La vaccinazione deve essere differita in soggetti con malattie febbrili acute. Infezioni minori non costituiscono controindicazione alla vaccinazione.

#### 4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Come per tutti i vaccini, trattamenti medici appropriati devono essere immediatamente disponibili per l'uso, nella rara eventualità di reazione anafilattica al vaccino.

Una storia di allergia alle uova o di reazione positiva al test dermico dell'ovalbumina non indica necessariamente che il soggetto sarà allergico a Rabipur. Comunque, ai soggetti che hanno una storia di gravi reazioni di ipersensibilità alle uova o ai prodotti che ne contengono, non dovrà essere somministrato il vaccino per la profilassi pre-esposizione. Tali soggetti non dovranno ricevere il vaccino per il trattamento post-esposizione a meno che un vaccino alternativo adatto non sia disponibile, nel qual caso tutte le iniezioni dovranno essere effettuate sotto stretto controllo e in strutture attrezzate per il trattamento di emergenza.

Analogamente, ai soggetti che hanno una storia di gravi reazioni di ipersensibilità a uno qualunque degli altri componenti di Rabipur, come la poligelina (stabilizzante), o anfotericina B, clorotetraciclina, o neomicina (che potrebbero essere presenti come residui in tracce) non dovrà essere somministrato il vaccino per la profilassi pre-esposizione. Tali soggetti non dovranno ricevere il vaccino per il trattamento post-esposizione a meno che un vaccino alternativo adatto non sia disponibile, nel qual caso devono essere prese tutte le precauzioni sopra descritte.

*Non iniettare per via endovascolare*

Se il vaccino è stato inavvertitamente somministrato per via endovascolare, c'è il rischio di gravi reazioni avverse, incluso lo shock.

Dopo il contatto con animali che si sospettano portatori di rabbia, è essenziale seguire la seguente procedura (secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità 1997):

*Trattamento immediato delle lesioni*

Per rimuovere il virus rabico, lavare immediatamente con sapone e sciacquare abbondantemente con acqua. Poi disinfettare con alcool (70%) o con tintura di iodio. Quando possibile, le ferite aperte non devono essere chiuse con suture, o suturate soltanto per assicurare l'apposizione.

*Vaccinazione tetanica e somministrazione di immunoglobuline anti-rabbia*

Quando necessario, deve essere aggiunta una profilassi antitetanica. Nei casi in cui è indicata anche l'immunizzazione passiva, nella ferita e attorno ad essa, se la sede anatomica lo consente, deve essere iniettata più possibile in profondità, una quantità di immunoglobuline umane anti-rabiche (HRIG) quanto più possibile vicina alla dose umana raccomandata. La quantità rimanente di HRIG, deve essere iniettata per via intramuscolare in un'area distante dal sito di inoculo della vaccinazione, preferibilmente nel gluteo. Per informazioni dettagliate, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche o al Foglio Illustrativo delle HRIG.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I pazienti immunocompromessi, incluso quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva, potrebbero non sviluppare una risposta adeguata alla vaccinazione. Per questo si raccomanda di monitorare la risposta serologica di questi pazienti e di somministrare ulteriori dosi, se necessario (vedi Sezione 4.2. per dettagli).

La somministrazione di immunoglobuline contro la rabbia può essere necessaria per la cura ma può attenuare gli effetti del vaccino somministrato in concomitanza. Per questo, è importante che le immunoglobuline vengano somministrate solo una volta per il trattamento di ciascuna esposizione a rischio e unicamente secondo la dose consigliata.

Altri vaccini inattivati indispensabili possono essere somministrati contemporaneamente a Rabipur. Vaccini iniettabili inattivati differenti devono essere somministrati in siti di iniezione separati.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Non sono stati riscontrati casi di lesioni attribuibili all'uso di Rabipur durante la gravidanza. Non è noto se Rabipur penetri nel latte materno, non è stato identificato nessun rischio per il lattante. Rabipur può essere somministrato a donne in gravidanza e in allattamento, quando è necessario il trattamento post-esposizione.

Il vaccino può anche essere usato durante la gravidanza e l'allattamento per la profilassi pre-esposizione se si valuta che il potenziale beneficio superi qualunque rischio possibile per il feto/bambino.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

E' improbabile che Rabipur abbia effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici sono dolore al sito di iniezione (30-85%, principalmente dolore dovuto all'iniezione) o indurimento al sito di iniezione (15-35%). Come per tutti i vaccini iniettabili queste reazioni sono solitamente di lieve entità e scompaiono nell'arco di 24- 48 ore dopo l'iniezione.

In aggiunta, i seguenti effetti indesiderati sono stati osservati nel corso di studi clinici o durante il periodo post-marketing:

<b>Classe Standard dei Sistemi di Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi generali e condizione del sito di somministrazione	molto comuni > 1/10	Dolore reazione o indurimento al sito di iniezione
	comuni > 1/100, < 1/10	Astenia, malessere, febbre, stanchezza, sintomi simili all'influenza, eritema al sito di iniezione
Disturbi cardiaci	rari >1/10.000, < 1/1.000	Reazioni circolatorie (come palpitazioni o vampate di calore)
Disturbi del sistema sanguigno e del sistema linfatico	comuni > 1/100, < 1/10	Linfoadenopatia
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	molto rari <1/10.000	Vertigini
Disturbi dell'occhio	rari >1/10.000, < 1/1.000	Disturbi visivi
Disturbi del sistema nervoso*	comuni > 1/100, < 1/10	Mal di testa
	rari >1/10.000, < 1/1.000	Parestesia
	molto rari < 1/10.000	Disturbi al sistema nervoso (come paralisi, Sindrome di Guillain-Barré )
Disturbi della cute	comuni > 1/100, < 1/10	Esantema
Disturbi del sistema immunitario	rari >1/10.000, < 1/1.000	Reazioni allergiche (come anafilassi, broncospasmo, edema, orticaria o prurito)
Disturbi del tessuto muscolo-scheletrico, e del tessuto connettivo	comuni > 1/100, < 1/10	Mialgia, artralgia
Disturbi gastrointestinali	comuni > 1/100, < 1/10	Disturbi gastrointestinali (come nausea o dolori addominali)

\* Statisticamente non si hanno indicazioni di un aumento nella frequenza di manifestazioni primarie o di attacchi scatenanti malattie autoimmuni (es. sclerosi multipla) a seguito della vaccinazione. Comunque, in alcuni casi non può essere escluso con certezza assoluta che una vaccinazione possa scatenare un episodio in pazienti predisposti geneticamente. Allo stato delle attuali conoscenze, le vaccinazioni non sono causa di malattie autoimmuni.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non si conoscono casi di sovradosaggio.



## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: J07B G01

#### Profilassi pre-esposizione

In prove cliniche condotte con soggetti già immunizzati, quasi tutti hanno raggiunto il titolo anticorpale protettivo ( $\geq 0,5$  UI/ml) entro il 28esimo giorno di una serie primaria di tre iniezioni di Rabipur somministrate secondo la schedula raccomandata per via intramuscolare.

Dal momento che il titolo anticorpale diminuisce lentamente, sono necessarie dosi di richiamo per mantenere livelli anticorpali superiori a 0,5 IU/ml. Tuttavia, in prove cliniche, la persistenza di titoli anticorpali protettivi a 2 anni dall'immunizzazione con Rabipur, senza dosi di richiamo, si è rivelata del 100%.

In prove cliniche, una dose di richiamo di Rabipur ha indotto un incremento di 10 o più volte del Titolo Geometrico Medio (GMTs) al 30esimo giorno. E' stato anche dimostrato che individui precedentemente vaccinati con vaccino ottenuto da cellule diploidi umane (HDCV) hanno sviluppato una rapida risposta anamnesticca dopo richiamo con Rabipur.

La persistenza, fino a 14 anni, dei titoli anticorpali è stata dimostrata in un numero limitato di soggetti (28). Nonostante questo, la necessità e la cadenza dei richiami devono essere stabilite caso per caso, tenendo presente le indicazioni ufficiali (vedi anche sezione 4.2)

#### Trattamento post-esposizione

In prove cliniche, Rabipur, se somministrato secondo la schedula raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità di 5 iniezioni intramuscolari di 1 ml (ai giorni 0, 3, 7, 14 e 28) ha indotto la formazione di anticorpi neutralizzanti ( $>0,5$  UI/ml) nel 98% dei pazienti entro 14 giorni e nel 99-100% dei pazienti entro 28-38 giorni.

La concomitante somministrazione di immunoglobuline umane anti-rabiche (HRIG) o di immunoglobuline equine anti-rabiche (ERIG) con la prima dose di vaccino ha provocato una leggera diminuzione nei Titoli Medi Geometrici (GMTs). Comunque, questo non è stato giudicato clinicamente rilevante.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Non applicabile

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici che comprendono studi a singola dose, a dose ripetuta e di tolleranza locale, non hanno mostrato risultati inaspettati né tossicità agli organi bersaglio. Non sono stati effettuati studi sulla genotossicità e la tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

*Polvere:*

TRIS-(idrossimetil)-amminometano

Cloruro di sodio

Edetato bisodico (Titrplex III)

Potassio-L-glutammato

Polygelina

Saccarosio

*Solvente:*

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Non miscelare questo vaccino con altri prodotti medicinali.

### **6.3. Validità**

4 anni

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare ad una temperatura compresa tra +2 e +8°C (in frigorifero).

### **6.5. Natura e contenuto dei contenitori**

Confezione contenente

Polvere in flacone (vetro tipo I) con tappo (clorobutile)

1 ml di solvente per soluzioni in fiala (vetro tipo I)

con o senza siringa monouso (polipropilene con stantuffo in gomma naturale)

*Non tutte le presentazioni potrebbero essere commercializzate.*

### **6.6. Istruzioni per l'uso/manipolazione**

Il vaccino deve essere controllato visivamente prima e dopo ricostituzione per l'eventuale presenza di particolato estraneo e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere utilizzato nel caso in cui sia avvenuto un qualsiasi cambiamento dell'aspetto. Per l'aspetto vedere la Sezione 3.

La polvere per la soluzione deve essere ricostituita utilizzando il solvente per soluzioni fornito, e agitato con cura prima dell'iniezione. Il vaccino ricostituito deve essere usato immediatamente. Il vaccino non utilizzato o i rifiuti da esso derivanti devono essere smaltiti in accordo alle disposizioni nazionali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiron Behring GmbH & Co  
P.O. Box 16 30  
D-35006 Marburg  
Germania

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Blister contenente polvere in flacone + solvente in fiala + siringa monouso AIC n.  
035947011/M

Blister contenente polvere in flacone + solvente in fiala AIC n. 035947023/M

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Luglio 2004.

**10. DATA DI REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO**

Maggio 2003