

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabipur®
Polvere e solvente per soluzioni iniettabili
Vaccino rabico inattivato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione, una dose (1 ml) contiene:

Virus della rabbia* inattivato (ceppo Flury LEP) $\geq 2,5$ UI
*prodotto su cellule di embrione di pollo purificate

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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) Profilassi 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, nella profilassi 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 o uguale a 0,5 UI/ml (valutato mediante 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.

PROFILASSI 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 schedula 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 contatto, esposizione e profilassi post-esposizione consigliata (Organizzazione Mondiale della Sanità 2004)

Categoria	Tipo di contatto con un animale rabido o sospetto tale, domestico o selvaggio ^(a) , o animale che non è possibile analizzare	Tipo di esposizione	Profilassi post-esposizione raccomandata
I	L'animale è stato toccato o alimentato Lambitura su cute integra Contatto con esche contaminate da animali, su cute integra	Nessuna	Nessuno, se è possibile raccogliere una storia attendibile Se la storia non è attendibile, effettuare il trattamento secondo la schedula A (vedi Tabella 2)
II	Morsicatura leggera su cute non protetta Graffi o abrasioni superficiali senza sanguinamento Contatto con esche contaminate da animali, su cute non integra	Bassa	Somministrare immediatamente ^(b) il vaccino Interrompere il trattamento se l'animale rimane in buona salute durante un periodo di osservazione di 10 giorni ^(c) o se l'animale risulta negativo per la rabbia con appropriate tecniche diagnostiche effettuate in un laboratorio affidabile 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).
III	Ferite o graffi transdermici singoli o	Grave	Somministrare immediatamente ^(b) il vaccino e

multipli, lambitura su cute non integra Contaminazione delle mucose con saliva (es. lambiture) Esposizione a pipistrelli ^(d) Contatto con esche contaminate da animali, su mucose o su ferite recenti della cute		le immunoglobuline secondo la schedula A (vedi Tabella 2) Interrompere il trattamento se l'animale rimane in buona salute durante un periodo di osservazione di 10 giorni ^(c) o se l'animale risulta negativo per la rabbia con appropriate tecniche diagnostiche effettuate in un laboratorio affidabile
--	--	---

^{a)} L'esposizione a roditori, conigli e lepri, spesso, se non sempre, richiede una profilassi post-esposizione specifica anti-rabbia.

^{b)} Se un cane o un gatto apparentemente in buona salute di o da un'area a basso rischio vengono posti sotto osservazione, può essere giustificato posticipare l'inizio del trattamento.

^{c)} Il periodo di osservazione si riferisce solo ai cani e ai gatti. Fatta eccezione per le specie animali minacciate o in via di estinzione, gli altri animali domestici o selvaggi sospetti rabici devono essere soppressi con metodi umanamente accettabili e i loro tessuti esaminati alla ricerca dell'antigene della rabbia usando appropriate tecniche di laboratorio.

^{d)} La profilassi post-esposizione deve essere presa in considerazione in caso di contatto tra un essere umano e un pipistrello, a meno che la persona esposta possa escludere un morso o un graffio, o l'esposizione di una mucosa

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 Profilassi post-esposizione dei soggetti non immunizzati o con situazione immunitaria incerta

Schedula A E' necessaria l'immunizzazione attiva dopo esposizione	Schedula B 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 II e nella Categoria III.

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 paragrafo 4.4)

4.3. Controindicazioni

Profilassi post-esposizione.

Non esistono controindicazioni alla vaccinazione in caso di profilassi post-esposizione. Comunque, ai soggetti considerati a rischio di reazioni gravi di ipersensibilità deve essere somministrato, se disponibile, un vaccino rabico alternativo (vedi anche paragrafo 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 e residui di proteine di pollo e può contenere tracce di neomicina, clorotetraciclina e anfotericina B (vedi anche paragrafo 4.4)

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 la profilassi 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 la profilassi 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 in un vaso sanguigno, 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 ed 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 paragrafo 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 necessaria la profilassi post-esposizione.

Il vaccino può anche esser 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 veicoli e sull'uso di 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:

Classe Standard dei Sistemi di Organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi generali e condizione del sito di somministrazione	molto comuni >1/10	Dolore reazione o indurimento al sito di iniezione, gonfiore della sede di iniezione
	comuni >1/100, <1/10	Astenia, malessere, febbre, brividi, stanchezza, sintomi simili all'influenza, eritema al sito di iniezione
	non comuni >1/1.000, <1/100	Capogiro
Disturbi cardiaci	rara >1/10.000, <1/1.000	Reazioni circolatorie (come palpitazioni o vampate di calore)
Disturbi del sistema sanguigno e del sistema linfatico	comune >1/100, <1/10	Linfoadenopatia
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	molto rara <1/10.000	Vertigini
Disturbi dell'occhio	rara >1/10.000, <1/1.000	Disturbi visivi
Disturbi del sistema nervoso*	comune >1/100, <1/10	Mal di testa
	rara >1/10.000, <1/1.000	Parestesia
	molto rara <1/10.000	Disturbi al sistema nervoso (come paralisi, Sindrome di Guillain-Barré)
Disturbi della cute	comune >1/100, <1/10	Esantema
Disturbi del sistema immunitario	molto rara <1/10.000	Reazioni allergiche (come anafilassi, broncospasmo, edema, orticaria o prurito), sintomi da malattia da siero
Disturbi del tessuto muscolo-scheletrico, e del tessuto connettivo	comune >1/100, <1/10	Mialgia, artralgia
Disturbi gastrointestinali	comune >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 anamnestică 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 paragrafo 4.2)

Profilassi post-esposizione

In studi clinici, 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. Elenco degli eccipienti

Polvere:

Trometamolo

Cloruro di sodio

Edetato bisodico

Potassio-L-glutammato

Polygelina

Saccarosio

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Rabipur non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri medicinali. Non sono state segnalate interazioni in caso di somministrazione contemporanea di altri vaccini.

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C–8°C). Non congelare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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 per iniezione (polipropilene con stantuffo in polietilene)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la 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.

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

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.

Durante la produzione il flaconcino viene sigillato sotto vuoto. Pertanto, per evitare problemi durante il prelievo del vaccino ricostituito dal flaconcino, si consiglia di svitare la siringa dall'ago per eliminare la pressione negativa. Il vaccino può quindi essere agevolmente prelevato dal flaconcino. Si sconsiglia l'applicazione di una pressione eccessiva, perché la pressurizzazione eccessiva crea problemi per il prelievo della quantità corretta di vaccino.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG
P.O. Box 16 30
35006 Marburg
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone vaccino liofilo 1 dose e solvente per soluzioni iniettabili con siringa AIC n. 035947011/M
Flacone vaccino liofilo 1 dose e solvente per soluzioni iniettabili AIC n. 035947023/M

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO IMMISSIONE IN COMMERCIO

15.07.2004/12.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010