

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rabipur

Pulver och vätska för injektionsvätska, lösning
Rabiesvaccin (inaktiverat).

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller 1 injektionsflaska (1,0 ml):

Rabiesvirus* (inaktiverat, stam Flury LEP)..... $\geq 2,5$ IE

* producerat i renade celler från kycklingembryon (PCEC)

Detta vaccin innehåller rester av kycklingprotein (t.ex. ovalbumin), humant serumalbumin, och kan innehålla spår av neomycin, klortetracyclin och amfotericin B. Se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Pulvret är vitt.

Vätskan är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rabipur är avsett för aktiv immunisering mot rabies för alla åldersgrupper.

Se avsnitt 4.2 och 5.1 för detaljerad information om pre- och postexpositionsprofylax. Rabipur ska användas enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för både primär immunisering och booster är 1,0 ml.

Preexpositionsprofylax

Primär immunisering

Hos tidigare ovaccinerade personer ska tre doser administreras enligt standardintervall eller förkortat intervall enligt tabell 1.

Tabell 1: Primär immuniseringsregim

	<i>Standardintervall</i>	<i>Förkortat intervall*</i>
1:a dosen	Dag 0	Dag 0
2:a dosen	Dag 7	Dag 3
3:e dosen	Dag 21 (eller 28)	Dag 7

* Förkortat intervall ska endast övervägas för vuxna i ålder 18-65 år som inte kommer hinna genomgå konventionell pre-expositionsprofylaxregim inom 21 eller 28 dagar före skyddsbehov.

Boosterdoser

Boosterdos rekommenderas i allmänhet vartannat till vart femte år. Tidsperiod för booster efter vaccination med förkortat intervall har ännu inte fastställts (se även avsnitt 5.1).

Serologisk testning av antikropp $\geq 0,5$ IE/ml för att utvärdera behovet av boosterdos ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

Rabipur kan användas som booster för individer som tidigare immuniserats med något humant diploidcellsrabiesvaccin.

Postexpositionsprofylax

Postexpositionsprofylax ska ske så snart som möjligt efter exponering

Tabell 2 sammanfattar rekommendationerna för postexpositionsprofylax

inklusive immunisering beroende på typ av exponering.

Tabell 2: *Rekommenderad* postexpositionsprofylax beroende på typ av exponering

Exponeringskategori	Typ av kontakt med ett tamt eller vilt^{a)} djur med misstänkt eller bekräftad rabies, eller för djur som inte är tillgängligt för testning.	Rekommenderad postexpositionsprofylax
I	Beröring eller matning av djur	Ingen, såvida tillförlitlig fallhistorik finns tillgänglig.

	<p>Slickning på oskadad hud</p> <p>Intakt hud i kontakt med sekret eller utsöndringar från ett djur eller människa med rabies</p>	
II	<p>Nafsande på oskyddad hud</p> <p>Mindre repor eller skrapsår utan blödning</p>	<p>Ge vaccin omgående b)</p> <p>Avsluta behandlingen om djuret förblir friskt under en observationsperiod på 10 dagar^{c)} eller om tillförlitligt laboratorium som använder adekvata diagnostiseringsmetoder visar att djuret är negativt för rabies.</p>
III	<p>Enstaka eller flera transdermala bett^{d)} eller skråmor, slickningar på skadad hud.</p> <p>Kontaminering av slemhinnor med saliv</p>	<p>Rabiesvaccinet ges omedelbart och rabiesimmunglobulin, helst så snart som möjligt efter att postexpositionsprofylax har inletts.</p> <p>rabiesimmunglobulin kan injiceras upp till 7</p>

	(t.ex. slickningar). Exponering för fladdermöss ^{e)} .	<p> dagar efter administreringen av den första vaccindosen.</p> <p>Avsluta behandlingen om djuret förblir friskt under en observationsperiod på 10 dagar^{c)} eller om tillförlitligt laboratorium som använder adekvata diagnostiseringsmetoder visar att djuret är negativt för rabies.</p>
--	--	---

- a) Exponering för gnagare, kaniner eller harar kräver inte rutinmässigt postexpositionsprofylax.
- b) Om en till synes frisk hund eller katt i eller från ett lågriskområde placeras under observation kan man avvakta med behandling.
- c) Denna observationstid gäller endast för hund och katt. Med undantag för utrotningshotade arter ska andra tama eller vilda djur som misstänks ha rabies avlivas på humant sätt och deras vävnad undersökas för närvaro av rabiesantigen med lämplig laborieteknik.
- d) Bett, särskilt på huvudet, halsen, i ansiktet, på händerna och genitalier utgör exponeringar av kategori III på grund av den rika innervationen i dessa områden.
- e) Postexpositionsprofylax ska övervägas efter kontakt mellan människa och fladdermus, såvida inte den exponerade personen kan utesluta bitt eller rivsår eller exponering av slemhinna.

Vid postexpositionsprofylax för tidigare icke-vaccinerade personer ska vaccinet administreras enligt tabell 3.

Tabell 3: Schema för postexpositionsimmunisering till tidigare ovaccinerade personer

	<i>5 dosers Essen-regim</i>	<i>4 dosers Zagreb-regim</i>	<i>Förkortad Essen-regim (4 doser)²</i>
1:a dosen	Dag 0	Dag 0, 2 doser ¹	Dag 0
2:a dosen	Dag 3		Dag 3
3:e dosen	Dag 7	Dag 7	Dag 7
4:e dosen	Dag 14	Dag 21	Dag 14
5:e dosen	Dag 28		

1 en injektion i höger och vänster deltamuskel eller vardera lår.

2 denna förkortade Essen-regim kan användas som ett alternativ till friska immunkompetenta individer om de får sårbehandling och rabiesimmunoglobulin vid kategori III- såväl som vid kategori II-exponering och ett rabiesvaccin prekvalificerat av WHO.

Hos tidigare vaccinerade personer består postexpositionsprofylaxen av två doser som administreras dag 0 och 3. Rabiesimmunoglobulin är inte indicerat i sådana fall.

Till personer med nedsatt immunförsvar vid kategori II- och III-exponering ska 5 doser ges i kombination med omfattande sårvård och lokal behandling med rabiesimmunoglobulin, se tabell 4.

Tabell 4: Schema för postexpositionsimmunisering till immundefekta individer.

	<i>Essen-regim</i>	<i>Alternativ till Essen</i>
1:a dosen	Dag 0	Dag 0, 2 doser ¹
2:a dosen	Dag 3	Dag 3
3:e dosen	Dag 7	Dag 7
4:e dosen	Dag 14	Dag 14
5:e dosen	Dag 28	Dag 28

1Två vaccindoser kan ges dag 0, dvs. en engångsdos på 1,0 ml vaccin ska injiceras i höger deltamuskel och ytterligare en dos i vänster deltamuskel. På små barn ska en dos ges i den anterolaterala regionen på vardera lår. Detta skulle ge totalt 6 doser.

Om möjligt bör rabiesvirus-neutraliserande antikroppssvaret mätas 2 till 4 veckor (helst på dag 14) efter vaccinationsstarten för att bedöma om ytterligare en vaccindos behövs. Immunsuppressiva medel bör inte administreras under postexpositionsbehandlingen om det inte är nödvändigt för behandlingen av andra tillstånd (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Dosen är densamma (1 ml) för pediatrika individer som för vuxna.

Administreringsätt

Rabipur är enbart avsett för intramuskulär administration. För vuxna och barn ≥ 2 år ska vaccinet administreras i deltamuskeln. För barn under 2 år rekommenderas det anterolaterala området på låret.

För anvisningar om rekonstitution av vaccinet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Preexpositionsprofylax

Historik av tidigare allvarlig överkänslighetsreaktion mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon av de restsubstanser som anges i avsnitt 2.

Vaccinationen ska skjutas upp till individer med allvarlig febersjukdom (se avsnitt 4.4).

Postexpositionsprofylax

Då rabies nästan alltid har dödlig utgång finns det ingen kontraindikation för postexpositionsprofylax.

4.4 Varningar och försiktighet

Det är möjligt att ett skyddande immunsvaret inte frambringas hos alla vaccinerade.

Patienter med akut sjukdom som behöver behandling ska inte vaccineras tidigare än 2 veckor efter tillfrisknande. Närvaro av mindre infektion bör inte leda till uppskjuten vaccination.

Överkänslighetsreaktioner

Rapporter om anafylaktiska reaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har förekommit efter vaccination med Rabipur. Som för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lätt tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Rabipur innehåller hjälpämnet polygelin, rester av kycklingprotein (tex ovalbumin), humant serumalbumin och kan innehålla spår av antibiotika (se avsnitt 2). Vid fall då individer har utvecklat kliniska symtom på anafylaxi såsom generaliserad urtikaria, övre luftvägsödem (läppar, tunga, svalg, struphuvud, struplock),

larynxspasm eller bronkospasm, hypotoni eller chock efter exponering för dessa substanser ska vaccinationen administreras enbart av personal med förmåga och utrustning att hantera anafylaktisk post-vaccinationsreaktion.

CNS-effekter

Encefalit och Guillain-Barrés syndrom har varit temporärt förknippade med användningen av Rabipur (se även avsnitt 4.8). Patientens risk att utveckla rabies måste övervägas noga före beslut om att avbryta immuniseringen.

Administreringsväg

Rabiesvaccin får inte ges som intragluteal injektion eller subkutant, då induktionen av ett adekvat immunsvaret kan bli mindre tillförlitligt.

Oavsiktlig intravaskulär injektion kan leda till systemiska reaktioner, inklusive chock. Ska ej ges som intravaskulär injektion.

Ångestrelaterade reaktioner

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilation eller stressrelaterade reaktioner kan inträffa i samband med vaccination som en psykogen respons på nålinjektionen (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skador orsakade av svimning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Immunsuppressiva läkemedel kan störa utvecklingen av ett adekvat svar på rabiesvaccinet. Det rekommenderas därför att det serologiska svaret ska övervakas hos dessa patienter och att ytterligare doser ges om nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Vaccinet ska inte blandas i samma spruta som andra läkemedel. Om rabiesimmunglobulin ska ges samtidigt som Rabipur måste det administreras på ett annat anatomiskt ställe än det ställe där vaccinet administrerats.

Tillgänglig klinisk data stödjer samtidig administrering av Rabipur med inaktiverat Japansk encefalit (JE)-vaccin och konjugerat meningokockvaccin (MenACWY) till vuxna. Det finns endast begränsat med data i den pediatrika populationen.

Nästan samtliga vuxna individer uppnådde adekvat immunrespons (Rabies Viral Neutralizing Antibodies (RVNAs) $\geq 0,5$ IU/ml) inom 7 dagar efter avslutad primärvaccination med 3 injektioner Rabipur vid samtidig administrering av inaktiverat JE-vaccin enligt regim med intramuskulärt preexpositionspylax i antingen standardintervall eller förkortat intervall. Efter dag 57 sågs en snabbare minskning av immunsvaret för rabies hos individer som vaccinerats med JE-vaccin enligt samtidig preexpositionspylax i förkortat intervall jämfört med samtidig preexpositionspylax i standardintervallet och standardvaccinering med enbart rabiespreexpositionspylax. Vid dag 366 var andelen individer med RVNA-koncentrationer på $\geq 0,5$ IU/ml 68 %, 76 % och 80 % i respektive vaccinerad grupp med rabies/JE förkortat intervall, rabies/JE standardintervall samt enbart rabies.

Samtliga vuxna individer fick adekvat immunrespons (RVNA $\geq 0,5$ IU/ml) inom 28 dagar efter avslutad primärvaccinering med 3 doser Rabipur och samtidig administrering med konjugerat

meningokockvaccin (MENACWY) intramuskulärt enligt rekommenderat standardintervall.

Vacciner som används samtidigt ska alltid administreras på separata injektionsställen och helst i kontralaterala extremiteter.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Inga fall av skador, som hänför sig till användningen av Rabipur under graviditet har observerats.

Rabipur kan administreras till gravida kvinnor när postexpositionsprofylax är nödvändigt.

Vaccinet kan också användas vid preexpositionsprofylax under graviditet vid bedömningen att de förväntade fördelarna uppväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är inte känt om Rabipur utsöndras i bröstmjolk men ingen risk för det ammade barnet har identifierats. Rabipur kan administreras till ammande kvinnor när postexpositionsprofylax är nödvändigt.

Vaccinet kan också användas vid preexpositionsprofylax till ammande kvinnor vid bedömningen att de förväntade fördelarna uppväger de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

Inga prekliniska reproduktions- eller utvecklingstoxicitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.8 kan påverka förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock som är mycket sällsynta men kliniskt allvarliga och potentiellt dödliga systemiska allergiska reaktioner, kan inträffa efter Rabipur vaccination. Milda allergiska reaktioner mot Rabipur (dvs. överkänslighet), inklusive utslag (mycket vanligt) och urtikaria (vanligt) kan förekomma efter vaccination. Dessa reaktioner är vanligen lindriga och försvinner oftast inom ett par dagar. Mycket sällsynta fall har rapporterats med symptom på encefalit och Guillain-Barrés syndrom efter Rabipur-vaccination.

I kliniska prövningar var de vanligast rapporterade biverkningarna smärta på injektionsstället (30–85 %) eller induration på injektionsstället (15–35 %). De flesta reaktioner vid injektionsstället var inte allvarliga och försvann inom 24 till 48 timmar.

Biverkningstabell

Biverkningar som bedömts ha ett möjligt samband med vaccinationen har kategoriserats enligt frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i ordning efter minskande allvarlighetsgrad.

Utöver rapporter från kliniska prövningar har frivilliga biverkningsrapporter för Rabipur som tagits emot från hela världen efter marknadsintroduktion inkluderats i listan. Då dessa biverkningar har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek, kan ett estimat på frekvensen inte ges. Därför har dessa biverkningar valts att inkluderas på grund av deras svårighetsgrad, rapporteringsfrekvens, orsakssamband med Rabipur eller en kombination av dessa faktorer.

Tabell 5: Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet
	Mycket sällsynta	Anafylaxi inklusive anafylaktisk chock*
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Sällsynta	Parestesi
	Mycket sällsynta	Encefalit*, Guillain-Barrés syndrom*, presynkope*, synkope*, svindel*
Magtarmkanalen	Vanliga	

		Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta/obehag
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Hyperhidros (svettningar)
	Mycket sällsynta	Angiödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Reaktioner vid injektionsstället, malaise, trötthet, asteni, feber
	Sällsynta	Frossa

*Ytterligare biverkningar från spontanrapportering

När postexpositionsprofylax för rabies har påbörjats får det inte avbrytas eller seponeras på grund av lokala eller lindriga systemiska biverkningar av rabiesvaccinet.

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara densamma som för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till
Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga symtom efter överdosering är kända.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ATC-kod: J07BG01

Verkningsmekanism

Rabipur inducerar stimulering av lymfocyter och antikroppsutsöndrande plasmocyter vilket resulterar i produktion av RVNA.

Klinisk effekt och säkerhet

Preexpositionsprofylax

I kliniska studier med tidigare icke-immuniserade individer uppnådde nästan alla individer ett adekvat immunsvär (RVNA \geq 0,5 IE/ml) 3 till 4 veckor efter avslutad primär immunisering med tre injektioner av Rabipur, givna enligt det rekommenderade schemat via intramuskulär injektion.

Kliniska studier har visat kvarstående adekvat immunsvär (RVNA \geq 0,5 IE/ml) i upp till 2 år efter primärimmunisering med Rabipur utan boosterdosering. Allteftersom antikroppskoncentrationerna långsamt

minskar kan det vara nödvändigt att ge boosterdos för att bibehålla antikropps nivåer över 0,5 IE/ml. Tidpunkt för boosterdos efter primärvaccination med förkortat intervall eller vid samtidigt annan vaccinering har inte fastställts. På grund av snabbare minskning av immunsvaret jämfört med standardregim kan ett kortare intervall mellan primärvaccination och boosterdos behövas jämfört med konventionell vaccinationsregim (se avsnitt 4.2). I en klinisk studie har en boosterdos med Rabipur som administrerades 1 år efter den primära immuniseringen resulterat i en 10-faldig, eller högre, ökning av den geometriska genomsnittstitern (Geometric Mean Concentration, GMC) till dag 30. Det har också visats att individer som tidigare blivit immuniserade med Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) utvecklade ett snabbt anamnestic svar när de fick boosterdos med Rabipur.

Postexpositionsprofylax

I kliniska studier framkallade Rabipur neutraliserande antikroppar ($\geq 0,5$ IE/ml) hos nästan samtliga individer till dag 14 eller dag 30 när det administrerades enligt 5-dosscemat (dag 0, 3, 7, 14, 28: 1,0 ml vardera, intramuskulärt), Essen-regim eller 4 doser (dag 0 [2 doser], 7, 21; 1,0 ml vardera, intramuskulärt) Zagreb-regim. Samtidig administrering av humant rabiesimmunglobulin (HRIG) med den första dosen av rabiesvaccin orsakade en lätt minskning av GMC (Essen-regim). Detta bedömdes dock inte vara kliniskt relevant.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data inkluderande studier för engångsdosering, upprepad dosering och lokal tolerans visade inga oväntade resultat och ingen toxicitet i målorgan. Inga genotoxicitets-, karcinogenicitets- och reproduktionstoxicitetsstudier har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Trometamol

Natriumklorid

Dinatriumedetat

Kalium-L-glutamat

Polygelin

Sackaros

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får Rabipur inte blandas med andra läkemedel i samma spruta.

6.3 Hållbarhet

4 år

Efter rekonstitution ska vaccinet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaska och ampull i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter rekonstitution av vaccinet, se avsnitt 6.3.

Vaccinet får inte användas efter det utgångsdatum som anges på förpackningen och behållaren.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackning med:

1 injektionsflaska (av glas, typ I) med frystorkat vaccin, försedd med gummipropp (klorbutyl).

1 ampull (av typ I glas) med steril vätska för rekonstitution (1 ml) med eller utan injektionsspruta (polypropen med polyetenkolv) med separat nål.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vaccinet ska inspekteras visuellt både före och efter rekonstitutionen för eventuella främmande partiklar och/eller förändring av utseendet. Vaccinet får inte användas om utseendet har förändrats på något sätt.

Det rekonstituerade vaccinet är klar till något opaliserande och färglöst till lite rosa.

Pulvret till lösningen skall rekonstitueras med den medföljande vätskan och omskakas försiktigt före injektion. Det rekonstituerade vaccinet ska användas omedelbart.

Under tillverkningen försluts injektionsflaskan under vakuum. För att förebygga problem att dra upp det färdigberedda vaccinet från injektionsflaskan efter rekonstitution, rekommenderas att sprutan skruvas loss från nålen så att undertrycket avlägsnas. Därefter går det lätt att dra upp vaccinet från injektionsflaskan. Det rekommenderas inte att framkalla övertryck, då övertryck kan ge problem att dra upp rätt mängd av vaccinet.

Överblivet vaccin och avfall skall omhändertas i enlighet med lokala föreskrifter.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GSK Vaccines GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19246

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2004-02-13

Förnyat godkännande: 2008-05-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-06-26