

sp.zn.: sukls186567/2010

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RABIPUR

Purifikovaná inaktivovaná vakcína proti vzteklině
Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rozpuštění obsahuje 1 imunizační dávka (1 ml):

Virus rabie inactivatum* (Flury LEP) $\geq 2,5$ IU

*Pomnožené v purifikovaných buňkách kuřecího embrya (Purified Chick Embryo Cells)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Čirý bezbarvý roztok, který vznikne po rozpuštění bílého lyofilizovaného prášku v čirém bezbarvém rozpouštědle.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Rabipur je indikován k použití u jedinců všech věkových kategorií.

- a) Pre-expoziční profylaxe (před možným rizikem nákazou vzteklinou)
 - b) Post-expoziční léčba (po známé nebo možné nákaze vzteklinou)
- V úvahu musí být vzaty národní a/nebo WHO pokyny pro prevenci vztekliny.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená jednotlivá intramuskulárně podaná dávka je 1 ml ve všech věkových skupinách.

Je-li to možné podle dostupnosti vakcíny, doporučuje se používat během celé imunizace u jednoho pacienta jeden stejný typ vakcíny ze stejné buněčné kultury během před-expoziční i post-expoziční imunizace. Dodržení doporučených schémat je však natolik důležité v případě post-expoziční léčby, že je v případě nutnosti možné použít i vakcíny jiného typu buněčné kultury.

Před-expoziční profylaxe

Základní očkování

U dosud nevakcinovaných osob se před-expoziční profylaxe zahajuje třemi dávkami (po 1 ml) podávaných ve dnech 0, 7 a 21 nebo 28.

Přeočkování

Potřeba intermitentního serologického vyšetření na přítomnost protilátek „více nebo rovno“ 0,5 mezinárodních jednotek na ml (při vyšetření inhibičním testem Rapid Focus-Fluorescent inhibition Test) a přeočkování (podání posilovací - booster dávky) je nutné zvažovat v souladu s oficiálními doporučeními.

Obecné pokyny pro tento postup jsou:

- Vyšetření neutralizačních protilátek v šestiměsíčních intervalech se obvykle doporučuje v případě vysokého rizika nákazy (např. personál laboratoře pracující s virem vztekliny).
- U osob, které jsou v trvalém riziku kontaktu se vzteklinou (např. veterináři a jejich pomocníci, pracovníci v přírodě, lovci). Serologické vyšetření by mělo být obvykle prováděno nejméně každé dva roky a v případě zvýšeného rizika i v kratších intervalech.
- Ve výše uvedených případech by posilovací dávka měla být podána, pokud titer protilátek klesne pod 0,5 mezinárodních jednotek na ml.
- Alternativním způsobem je podání posilovacích dávek v oficiálně doporučovaných intervalech bez předchozího serologického vyšetření v závislosti na zhodnocení výše rizika. Zkušenosti ukazují, že další dávka je obvykle potřebná každé 2 roky až 5 let.

Rabipur lze používat jako přeočkování (booster) vakcinaci po předchozí imunizaci vakcínou z lidských diploidních buněk.

Post-expoziční léčba

Post-expoziční léčba by měla být zahájena co nejdříve je to možné po kontaktu se vzteklinou a měla by být provázena místním ošetřením místa infekce, aby se zmírnilo riziko rozvoje infekce. V tomto případě je nutné vyžádat si oficiální doporučení ohledně dalších opatření, které je nutno podniknout k zabránění infekce (viz bod 4.4).

Dříve plně imunizovaní jedinci:

Při riziku nákazy podle WHO kategorie II. a III. a v případech kategorie I., kde není jistota ohledně správného zhodnocení rizika nákazy (viz tabulka 1 níže), by měly být podány dvě dávky (každá po 1 ml) v den 0 a další v den 3. Na základě individuálního zhodnocení rizika je možné postupovat podle rozpisu A (viz tabulka 2 níže), pokud poslední dávka vakcíny byla podána více než před dvěma lety.

Tabulka 1: Imunizační schéma pro různé typy kontaktu se vzteklinou (WHO 2002)

Kategorie kontaktu	Způsob kontaktu s podezřelým nebo prokazatelně vzteklým domácím nebo divokým zvířetem nebo zvířetem, které nelze zajistit k sledování ^(a)	Doporučená léčba
I	Hlazení nebo krmení zvířat Olíznutí neporušené kůže Dotyk návnady s očkovací látkou s neporušenou kůží	Žádná, pokud je anamnéza spolehlivá. V případě nespolehlivých anamnestických údajů postupujte podle rozpisu A (viz tabulka 2).
II	Drbání nepřikryté kůže Drobné škrábance nebo abraze bez krváčení Olíznutí porušené kůže Dotyk zvířecí návnady s očkovací látkou s poškozením pokožky	Okamžitě podejte vakcínu ^(b) podle rozpisu A (viz tabulka 2). V případě nejistoty anebo expozici ve vysoce rizikové oblasti začněte aktivní i pasivní imunizaci jako v rozpisu B (viz tabulka 2). (viz také poznámka ^(c))

III	Jednorázové nebo vícenásobné transdermální kousnutí nebo škrábance Potřísnění sliznic slinami (např. lízání) Dotyk zvířecí návnady s očkovací látkou se slizničním povrchem nebo pokožkou s čerstvými ranami	Okamžitě podejte antirabický imunoglobulin a vakcínu ^(b) podle rozpisu B (viz tabulka 2). (viz také poznámka ^{c)})
------------	--	---

- a) Kontakt s hlodavci, králíky a zajíci vyžaduje specifickou antirabickou léčbu pouze výjimečně, pokud vůbec někdy.
- b) Pokud zjevně zdravý pes či kočka z oblasti s nízkým rizikem je pod lékařským dohledem, specifickou léčbu lze odložit.
- c) Ukončete léčbu, pokud zvířetem je kočka nebo pes a během desetidenní observace zůstane zdravé, nebo pokud zvíře je usmrceno a vzteklinu je vyloučena příslušnými laboratorními vyšetřeními. S výjimkou případu ohrožených nebo chráněných druhů se doporučuje další domácí nebo divoká zvířata, u kterých je podezření na vzteklinu, usmrtit a vyšetřit tkáň příslušnými laboratorními způsoby.

Jedinci bez předchozí imunizace nebo s nejistým stavem imunizace

V závislosti na kategorii WHO uvedené v tabulce 1 postupujte podle rozpisu A nebo B (viz tabulka 2 níže), u dosud neimunizovaných osob nebo u osob, které dostaly méně než tři dávky vakcíny nebo které dostaly vakcínu pochybné kvality.

Tabulka 2: Post-expoziční léčení osob se žádnou nebo nejistou imunitou

Schéma A Aktivní imunizace po expozici je nutná	Schéma B Aktivní a pasivní imunizace po expozici je nutná
1 injekce přípravku Rabipur i.m. ve dnech : 0, 3, 7, 14, 28 (5-denní schéma) Nebo 1 dávku přípravku Rabipur aplikovat do pravého deltového svalu a 1 dávku do levého deltového svalu ve dni 0; a 1 dávku aplikovat do deltového svalu ve dnech 7 a 21 (schéma 2 – 1 – 1). U malých dětí vakcínu aplikovat do stehenního svalu.	Aplikovat Rabipur podle schématu A + 1 x 20 IU/kg tělesné váhy lidský imunoglobulín proti vzteklině (HRIG)* současně s první dávkou přípravku Rabipur. Pokud HRIG není k dispozici v čase podání první dávky vakcíny, musí být aplikován nejpozději 7. den po aplikaci první vakcíny.

* Dodržujte pokyny výrobce, které se týkají podávání

Pacienti s porušenou imunitou a pacienti s obzvlášť vysokým rizikem nákazy vzteklinou

U pacientů s poruchou imunity, u pacientů s mnohočetnými ranami, ranami na hlavě nebo v jiných bohatě inervovaných oblastech, a u osob, u kterých došlo k prodlžení se zahájením léčby se doporučuje:

- V těchto případech použít imunizační schéma 0, 3, 7, 14 a 28 dní.
- První den (den 0) lze podat dvě dávky vakcíny. Tzn. že jedna dávka 1 ml vakcíny se podá injekcí do pravého ramenního svalu a další celá dávka se podá do levého ramenního svalu. U malých dětí by se každá dávka měla podat do anterolaterální oblasti stehna pravo a vlevo.

U pacientů s těžkou poruchou imunity nemusí dojít k imunologické odezvě na očkování proti vzteklině. Proto je zásadním krokem, který může zabránit úmrtí, rychlé a důkladné ošetření rány po poranění zvířetem. Kromě toho je žádoucí podat antirabický imunoglobulin u všech pacientů s poruchou imunity, u nichž došlo ke kontaktu se zvířetem, hodnoceným kategorií II a III.

U pacientů s poruchou imunity se doporučuje vyšetřit titer neutralizačních protilátek 14 dnů po první injekci. Pacienti s titrem nižším než 0,5 mezinárodních jednotek na ml by měli dostat souběžně dvě další dávky vakcíny co možná nejdříve. Poté by měla být provedena další kontrola titru protilátek a podle potřeby následovat další dávka vakcíny.

Ve všech případech je nutné postupovat podle očkovacího schématu přesně podle doporučení a to dokonce i v případě, že pacient se dostaví k ošetření značnou dobu po poranění zvířetem.

Způsob podání

Očkovací látka se podává intramuskulární injekcí do ramenního svalu nebo u malých dětí do anterolaterální oblasti stehna.

Vakcína nesmí být podána intragluteálně.

Vakcína se nesmí podávat intravenózně (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci této vakcíny před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

Post-expoziční léčba

Pokud je indikována post-expoziční léčba, nejsou žádné kontraindikace vakcinace. Avšak osobám, u kterých je riziko závažné hypersenzitivní reakce, by měla být aplikována alternativní vakcína proti vzteklině, pokud je vhodný přípravek k dispozici (viz také bod 4.4 vztahující se k předcházející hypersenzitivní reakci).

Pre-expoziční profylaxe

Přípravek Rabipur nesmí být aplikován u osob, u kterých se v minulosti objevila závažná hypersenzitivní reakce na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Věnujte pozornost tomu, že vakcína může obsahovat polygelin, stopové množství látek amphotericin B, chlortetracyklin, neomycin a kuřecích proteinů (viz také bod 4.4). Vakcinace by měla být odložena u osob s akutním horečnatým onemocněním. Málo závažné infekce nejsou kontraindikací vakcinace.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u každého očkování i zde je nutné zajistit bezprostřední dostupnost patřičné lékařské pomoci pro vzácnou možnost rozvoje anafylaktické reakce.

Anamnéza alergie na vejce nebo pozitivní kožní test na vaječný albumin nemusí jednoznačně ukazovat, že daný pacient bude alergický na vakcínu Rabipur. Přesto však pacienti s anamnézou těžké alergické reakce na vejce nebo vaječné výrobky by neměli dostávat vakcínu v rámci před-expoziční profylaxe. Tito pacienti by také neměli tuto vakcínu dostávat v rámci post-expoziční léčby, pokud je dostupná jiná vhodná alternativní vakcína, a v takovém případě je nutné podávat veškeré injekce pod pečlivým lékařským dohledem s dostupností prostředků pro neodkladnou urgentní léčbu. Podobně u pacientů s anamnézou těžké alergické reakce na jakoukoli jinou látku obsaženou ve vakcíně Rabipur jako je polygelin (stabilizační přísada) nebo amphotericin B, chlortetracyklin nebo neomycin (které se mohou vyskytovat ve stopových množstvích) by tuto vakcínu neměli dostávat v rámci před-expoziční profylaxe. Vakcína by těmto osobám neměla být podána ani v případě post-expoziční léčby, pokud je k dispozici vhodná alternativní vakcína, pokud je však nutné tuto vakcínu podat, tak pouze se zajištěním jak je uvedeno výše.

Neaplikovat intravaskulární injekcí.

V případě neúmyslné aplikace do krevního řečiště je zde riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí, včetně šoku.

Po kontaktu se zvířaty, podezřelými z přenosu vztekliny, je nezbytné dodržování následujících postupů (podle WHO 1999):

Okamžitě ošetření rány

Aby se odstranilo co možná nejvíce virů vztekliny, okamžitě vyčistěte ránu mýdlem a poté důkladně proudem vody. Potom ošetřete lihem (70%) nebo jodovým přípravkem. Kde je to možné, rána po pokousání by neměla být uzavřena sešitím, nebo sešita jen tak, aby zajistila dotyk tkání.

Vakcinace proti tetanu a podání imunoglobulinu proti vzteklině

Profylaxe proti tetanu musí být provedena tam, kde je to nezbytné.

V případech, kde je indikována také pasivní imunizace, je nutné co nejvíce z doporučené dávky lidského imunoglobulinu proti vzteklině (HRIG) aplikovat co nejhluběji do rány a kolem ní tak, jak je to anatomicky proveditelné. Veškeré zbývající množství lidského imunoglobulinu proti vzteklině (HRIG) musí být podáno intramuskulárně do místa, vzdáleného od místa aplikace vakcíny, pokud možno do gluteální oblasti. Podrobné informace, prosím, vyhledejte v Souhrnu údajů o přípravku a/nebo příbalové informaci lidského imunoglobulinu proti vzteklině (HRIG).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti, u kterých je nedostatečná imunitní odpověď, včetně těch, kteří jsou léčeni imunosupresivní terapií, možná nedosáhnou adekvátní odpovědi na vakcínu proti vzteklině. Proto je doporučeno monitorování serologické odpovědi u těchto pacientů a pokud je to nutné, podat dodatečné dávky (viz bod 4.2).

Podání imunoglobulinu proti vzteklině může být nezbytné pro péči, ale může zeslabit účinek současně podané vakcíny proti vzteklině. Proto je důležité, aby imunoglobulin proti vzteklině byl podán jednou pouze pro léčení každého rizikového pacienta a podle doporučeného dávkování.

Jiné inaktivované vakcíny mohou být aplikovány ve stejnou dobu jako Rabipur. Další injekční inaktivované vakcíny musí být podány do odlišných míst aplikace.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné případy postižení, které by byly přisuzovány aplikaci této vakcíny během těhotenství, nebyly pozorovány.

Kojení

Není známo, jestli je Rabipur vylučován do mateřského mléka, k dnešnímu dni nebylo popsáno žádné riziko pro kojence.

Přípravek Rabipur může být aplikován těhotným a kojícím ženám, pokud je nutné podat post-expoziční léčbu.

Tato vakcína může být použita pro pre-expoziční profylaxi během těhotenství a u kojících žen, pokud je zvaženo, že potenciální prospěch převažuje nad jakýmkoliv možným rizikem pro plod/kojence.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je nepravděpodobné, že by vakcína mohla ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastější hlášené získané nežádoucí účinky v klinických studiích byly bolest v místě vpichu (30-85%; hlavně bolest v důsledku injekce) nebo indurace v místě vpichu (15-35%). Většina reakcí v místě vpichu nebyla závažná a ztratila se během 24 až 48 hodin po injekci. Dále, následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích a/nebo v době po registraci přípravku:

Standardní třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté > 1/10	Bolest, indurace a jiné reakce v místě aplikace injekce (jako je zarudnutí, svědění nebo otok)
	Časté >1/100, < 1/10	Astenie, malátnost, horečka, únava, příznaky podobné chřipce, erytém v místě aplikace injekce
Srdeční poruchy	Vzácné >1/10.000, < 1/1.000	Poruchy krevního oběhu (které se mohou projevit jako bušení srdce či návaly horka)
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté >1/100, < 1/10	Lymfadenopatie
Ušní poruchy	Velmi vzácné < 1/10.000	Vertigo
Oční poruchy	Vzácné >1/10.000, < 1/1.000	Poruchy vidění
Poruchy nervového systému*	Časté >1/100, < 1/10	Bolest hlavy
	Vzácné >1/10.000, < 1/1.000	Parestézie
	Velmi vzácné < 1/10.000	Parézy, syndrom Guillain-Barré
Poruchy kůže	Časté >1/100, < 1/10	Exantém
Poruchy imunitního systému	Vzácné >1/10.000, < 1/1.000	Alergické reakce , anafylaxe, bronchospasmus, edém, kopřivka, svědění
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Časté >1/100, < 1/10	Myalgie, arthralgie
Gastrointestinální poruchy	Časté >1/100, < 1/10	Nauzea, bolest břicha

* Statisticky není žádný náznak zvýšeného výskytu primární manifestace nebo vyvolání ataky autoimunitního onemocnění (např. sclerosis multiplex) po vakcinaci. Avšak v individuálních případech nemůže být absolutně vyloučeno, že vakcinace může vyvolat epizodu u pacientů s odpovídající genetickou

dispozicí. Podle současného stavu vědeckých znalostí, vakcinace nejsou příčinou autoimunitních onemocnění.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na níže uvedenou adresu:

Česká republika

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód : J07B G01

Pre-expoziční imunizace

V klinických studiích dosáhli téměř všichni pacienti,, kteří nebyli v minulosti očkovaní, ochranný titr protilátek ($\geq 0,5$ IU/ml) v 28. den základní série tří injekcí přípravku Rabipur, pokud byly injekce aplikovány podle doporučeného schématu intramuskulárně.

Protože titr protilátek pomalu klesá, je třeba podávat posilovací (booster) dávky pro udržení hladiny protilátek nad 0,5 IU/ml. Přetrvávání ochranného titru během 2 let po imunizaci přípravkem Rabipur bez dodatečné booster dávky bylo zjištěno ve 100% klinických studií.

V klinických studiích vyvolala posilovací (booster) dávka vakcíny Rabipur 10ti-násobné nebo vyšší zvýšení Geometric Mean Titres (GMTs) – geometrické střední hodnoty titrů do 30. dne. Také bylo prokázáno, že osoby, které byly dříve imunizovány Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) – vakcínou vyrobenou na lidských diploidních buňkách projeví rychlou anamnestickou odpověď po aplikaci booster dávky přípravku Rabipur.

Přetrvávání titru protilátek bylo prokázáno po dobu 14 let u omezeného počtu (n = 28) testovaných osob. Přesto potřeba a načasování podání booster dávek musí být posuzováno případ od případu, je nutno vzít v úvahu doporučené pokyny (viz také bod 4.2).

Post-expoziční léčba

V klinických studiích přípravek Rabipur vyvolal tvorbu neutralizačních protilátek ($\geq 0,5$ IU/ml) u 98% pacientů během 14 dnů a u 99-100% pacientů ve dnech 28-38, pokud byl podáván podle doporučeného schématu WHO v pěti intramuskulárních injekcích po 1ml, po jedné injekci ve dnech 0, 3, 7, 14 a 28.

Současné podání buď Human Rabies Immunoglobulin (HRIG) – lidského imunoglobulinu proti vzteklině nebo Equine Rabies Immunoglobulin (ERIG) – koňského imunoglobulinu proti vzteklině společně s první dávkou vakcíny proti vzteklině způsobilo mírný pokles v GMTs - geometrické střední hodnotě titrů.

Ale toto nebylo považováno za klinicky významné.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Není relevantní.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje zahrnující studie s jednorázovým podáním, opakovaným podáváním a studie lokální tolerance neodhalily žádné neočekávané reakce a žádnou orgánovou toxicitu. Žádné studie genotoxicity a reprodukční toxicity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Trometamol

Chlorid sodný

Dihydrát dinatrium-edetátu

Kalium-hydrogen-glutamát

Polygelin

Sacharosa

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku a draslíku.

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabičce a vnitřním obalu.

Vakcína musí být aplikována okamžitě po jejím rozpuštění.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C.

Informace o uchovávání rekonstituované vakcíny je uvedena v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Druh obalu:

Lahvička z bezbarvého skla (sklo třídy I) obsahující lyofilizát, opatřená zátkou z chloro-butylové pryže, plastickým víčkem a kovovým (Al) uzávěrem. Ampule z bezbarvého skla (sklo třídy I) obsahující rozpouštědlo. Jednorázová injekční stříkačka (polypropylen s polyethylenovým pístem) s jehlou z nerez oceli v chrániči z polypropylenu, papírová krabička.

Velikost balení:

1 x 1 dávka (lahvička) + 1ml rozpouštědla (ampule)

1 x 1 dávka (lahvička) + 1ml rozpouštědla (ampule) + 1 inj. stříkačka s jehlou

5 x 1 dávka (lahvička) + 5 x 1ml rozpouštědla (ampule) + 5 inj. stříkaček s jehlou

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína musí být vizuálně zkontrolována jak před, tak po rozpuštění na přítomnost jakýchkoli cizorodých částic a na změnu fyzikálního vzhledu. Vakcína nesmí být použita, pokud je zjištěna jakákoliv změna ve vzhledu (viz bod 3).

Prášek pro přípravu injekčního roztoku musí být rekonstituován dodaným rozpouštědlem a opatrně protřepán před aplikací. Rekonstituovaná vakcína musí být podána okamžitě.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH

P.O. Box 1630

D-35006 Marburg

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

59/120/86-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 3. 1986

Datum posledního prodloužení registrace: 29.10.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.10.2014