

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rabies-Imovax, injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n annos käyttövalmiiksi saatettua rokotetta sisältää:

Inaktivoituja rabiesviruksia (Wistar, PM/WI 38-1503-3M) 2,5 IU* rabiesvirusta (kannasta Wistar Rabies PM/WI 38 1503-3M)

* vahvuus mitattu kansainvälisin yksiköin (IU) Yhdysvaltain terveystieteiden tutkimuskeskuksen (NIH) menetelmällä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rabies-Imovax on indisoitu ennaltaehkäiseväksi ensi- ja tehosterokotteeksi ja altistumisen jälkeiseksi profylaksiaksi rabiasta vastaan kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Rabies-Imovax-rokotteen käytössä on noudatettava paikallisia virallisia suosituksia.

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisevä rokotus

Yleisesti ottaen ennaltaehkäisevää rokotusta tulisi tarjota henkilöille, joilla on suuri altistumisriski. Näihin lukeutuvat mm. ne, jotka työskentelevät rabiasta diagnosoivissa tai tutkivissa laboratorioissa; eläinlääkärit, eläinten (mm. lepakoiden) hoitajat, eläinten kuntouttajat ja riistanhoitajat, samoin kuin henkilöt (erityisesti lapset), jotka asuvat tai matkustavat korkean rabiesriskin alueilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on 1 ml käyttövalmiiksi saatettua rokotetta.

Rokotusohjelma on mukautettava altistusolosuhteisiin ja potilaan rabiesimmuunistatukseen.

Ennen altistusta tapahtuva ennaltaehkäisy

Altistusta edeltävä ensirokoteohjelma koostuu kolmesta annoksesta: yksi annos päivänä 0, 7 ja 21 tai 28.

Vaihtoehtoisesti immunokompetenteilla henkilöillä voidaan käyttää yhden viikon rokotusohjelmaa, johon kuuluu kaksi annosta: päivänä 0 ja päivänä 7.

Rokotuksissa on noudatettava paikallisia virallisia suosituksia, jos sellaisia on saatavilla.

Tehosterokotus riskitekijöiden ja serologisten tulosten perusteella paikallisten virallisten suositusten mukaisesti.

Säännöllistä neutraloivien vasta-aineiden testaamista suositellaan, jotta serokonversiota voidaan arvioida niillä henkilöillä, jolla on kohonnut riski altistua rabiesvirukselle riskiin mukautetun tiheyden mukaan. Kun vasta-ainetitteri laskee hyväksyttävän tason alapuolelle, tarvitaan tehosteannos.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Altistuksen jälkeinen hoito on aloitettava mahdollisimman pian epäillyn rabiesaltistuksen jälkeen. Siihen kuuluu asianmukainen haavan paikallishoito, rokottaminen ja tarvittaessa rabiesimmunoglobuliinihoito (ks. taulukko 1).

- Haavojen paikallishoito

Puremien ja naarmujen välitön paikallishoito on hyvin tärkeää ja se on tehtävä välittömästi altistuksen jälkeen. Suositeltuihin ensiaputoimiin kuuluu välitön ja perusteellinen puremien ja naarmujen huuhtelu ja pesu vähintään 15 minuutin ajan saippualla tai detergentillä, runsaalla määrällä vettä, povidonijodilla tai muulla aineella, joilla on todistettu rabiesviruksen tappava vaikutus. Jos saippuaa tai viruksia tuhoavaa ainetta ei ole saatavilla, haava on pestävä huolella ja perusteellisesti vedellä.

- Immunisaatio

Rokotus on annettava mahdollisimman nopeasti altistumisen jälkeen.

Hoito määräytyy kontaktin tyyppin (ks. taulukko 1), henkilön rokotusstatuksen ja eläimen rabiesstatuksen mukaan.

Altistuksen jälkeisen ennaltaehkäisyyn on tapahduttava lääkärin valvonnassa.

Taulukko 1: Altistuksen vakavuusluokat WHO:n mukaan

| VAKAVUUS-LUOKKA | KONTAKTIN TYYPPI | ALTISTUS-TYYPPI | SUOSITELTU HOITO |
|------------------------|---|------------------------|---|
| I | Eläinten koskeminen tai ruokinta Nuolaisu ehjään ihoon | Ei ole | Ei mitään, jos luotettava tapaushistoria on saatavilla ^a |
| II | Suojaamattoman ihon näykintä Pienet verta vuotamattomat naarmut tai raapaisut | Vähäinen | Rokotus välittömästi. Lopeta hoito, jos eläin on terve koko 10 päivän ^b tarkkailujakson ajan tai jos on luotettavasti laboratoriotutkimuksella asianmukaisia diagnostisia menetelmiä käyttäen osoitettu, että eläimellä ei ole rabiasta. Hoito vakavuusluokan III mukaisesti, jos kyseessä on altistuminen lepakoille. |
| III | Yksi tai useampi ihon läpäisevä ^c puraisu tai naarmu, rikkoutuneen ihon nuolaisu Syljen joutuminen limakalvolle | Vakava | Anna rabiesimmunoglobuliineja tarvittaessa ja rokota välittömästi |

| | | | |
|--|---|--|---|
| | (esim. nuolaisuista) Altistuminen lepakoille | | mahdollisimman nopeasti altistumisen jälkeen. Rabiesimmunoglobuliineja voi antaa injektiona 7 päivän kuluessa ensimmäisen rokoteannoksen antamisesta. Lopeta hoito, jos eläin on terve koko 10 päivän ^b tarkkailujakson ajan tai jos on luotettavasti laboratoriotutkimuksella asianmukaisia diagnostisia menetelmiä käyttäen osoitettu, että eläimellä ei ole rabiasta. |
|--|---|--|---|

- a Hoitoa voidaan siirtää, jos ilmeisen terve koira tai kissa matalan riskin alueella tai alueelta asetetaan tarkkailtavaksi.
- b Tämä tarkkailujakso koskee vain koiria ja kissoja. Muut kotieläimet ja luonnonvaraiset eläimet, uhanalaisia lajeja lukuun ottamatta, joilla epäillään rabiasta, on lopetettava ja niiden kudoksista on tutkittava asianmukaisilla laboratoriotutkimuksilla, onko kudoksissa rabiesantigeenia.
- c Puremat etenkin pään, kaulan, kasvojen, käsien ja sukupuolielinten alueella kuuluvat altistuksen vakavuusluokkaan III, koska näillä alueilla on runsas hermotus.

- Rokotuksen antaminen

Rokottamattomien henkilöiden rokottaminen

Immunoglobuliinin antaminen

Mikäli altistus on ollut vakava, rabieksen immunoglobuliineja on annettava rokotuksen yhteydessä kaikkiin luokan III altistustapauksiin rokottamattomilla henkilöillä (ks. taulukko 1).

Päivänä 0 vaaditaan täydentävä passiivinen immunisaatio käyttämällä

- ihmisen rabiesimmunoglobuliinia (HRIG) 20 IU painokiloa kohden tai
- hevosen rabiesimmunoglobuliinia (ERIG) 40 IU painokiloa kohden

Haavoja ympäröiviä alueita on infiltroitava mahdollisimman paljon. Jos mahdollista, rokotus on injisoitava kontralateraalisesti immunoglobuliinin antopaikkoihin nähden.

Tavallisesti annetaan 5 rokotuksen sarja, á 1 ml, päivinä 0, 3, 7, 14 ja 28 (Essen-rokotusohjelma).

Rokottamisohjelmaa ei saa keskeyttää, ellei eläintä ole eläinlääkärin tutkimuksen nojalla todettu rabiasta kantamattomaksi (eläimen tarkkailu ja/tai laboratoriotutkimukset).

Aikaisemmin rokotettujen henkilöiden rokottaminen (täysi ehkäisevä rokotus vahvistettuna)

Koskee aiemmin rokotettuja henkilöitä, niitä joilla on dokumentoitu vasta-ainevaste aiempaa rokotusta kohtaan tai niitä, jotka ovat saaneet soluviljelmärokotteen

- altistusta edeltävän ennaltaehkäisyohjelman täyttä ensirokotesarjaa varten
- tätä seuraavan tehosterokotetta varten viimeksi kuluneiden viiden vuoden aikana
- altistuksen jälkeiseen ennaltaehkäisyyn

Tässä tapauksessa rabiesimmunoglobuliineja ei tarvitse antaa. Annetaan yksi rokote lihakseen päivänä 0 ja yksi rokote lihakseen päivänä 3.

Rokotusohjelma ei koske potilaita, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt.

Sekä aikaisemmin rokotetuilla että rokottamattomilla henkilöillä hoitoa tulisi täydentää antamalla ennaltaehkäisevä jäykkäkouristushoito tarvittaessa ja antibioottikuuri superinfektioiden ehkäisemiseksi.

Erityisryhmät: Henkilöt, joilla immuunivaste on heikentynyt

Ennen altistusta tapahtuva ennaltaehkäisy

Henkilöille, joilla immuunivaste on heikentynyt, on käytettävä tavanomaista 3 annoksen rokoteohjelmaa (ks. alakohta ”Ennen altistusta tapahtuva ennaltaehkäisy”), ja neutraloivien vasta-aineiden serologinen testaus on tehtävä 2–4 viikon kuluttua viimeisen annoksen antamisesta lisärokotteen mahdollisen tarpeen arvioimiseksi.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Immuunivasteeltaan heikentyneille potilaille tulee antaa täysi rokotussarja. Rabiesimmunoglobuliinia annetaan yhtä aikaa rokotteen kanssa sekä vakavuusluokan II että III altistustapauksissa (ks. taulukko 1).

Pediatriset potilaat

Annostus on sama aikuisille ja lapsille (1 ml).

Antotapa

Rokotuksen saa antaa ainoastaan lihakseen; aikuisilla ja lapsilla deltoidialueelle tai pikkulapsilla ja leikki-ikäisillä reisilihaksen anterolateraaliseen alueelle.

Pistosta ei saa antaa pakaroiden alueelle.

Älä anna suonensisäisesti.

4.3 Vasta-aiheet

- Ennen altistusta.

Yliherkkyys Rabies-Imovax-rokotteen vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle tai systeeminen yliherkkyysreaktio rokotteen aiemman antokerran jälkeen tai samat ainesosat sisältävälle rokotteelle.

Rokotusta on siirrettävä kuumeisen tai äkillisen sairauden vuoksi.

- Altistuksen jälkeen.

Koska todettu rabiesinfektio yleensä johtaa kuolemaan, altistuksen jälkeiselle rokottamiselle ei ole vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Erityisvaroitukset

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Rabies-Imovax ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Jokaisessa rokoteannoksessa saattaa olla havaitsemattomia määriä neomysiiniä, jota käytetään rokotteen tuotannossa. Siksi varovaisuutta on noudatettava kun rokotetta annetaan henkilöille, jotka ovat yliherkkiä tälle ja muille tämän luokan antibiooteille.

Serologinen testaus

Paikallisten virallisten suositusten mukaisesti.

Henkilöt, joilla immuunivaste on heikentynyt

Henkilöt, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunipuutos, immuunivaste rokotukselle saattaa olla riittämätön.

Siksi seerumin vasta-ainetasoja suositellaan tarkkailtavaksi tällaisilla potilailla, jotta varmistuttaisiin siitä, että hyväksyttävä vaste on saatu aikaan. Lisännoksia on annettava tarpeen mukaan.

Lisäksi, jos tarvitaan altistuksen jälkeistä rokotusta, rabiesimmunoglobuliinia on annettava rokotteen kanssa sekä II että III luokan altistustapauksissa.

Rokottamiseen liittyvät varotoimet

Ahdistuneisuuteen liittyviä reaktioita, mukaan lukien vasovagaaliset reaktiot (synkopee), hyperventilaatio tai stressiperäiset reaktiot, voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen sitä psyykkisenä reaktiona neulainjektioon. Tähän voi yhdistyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä ja parestesiaa. On tärkeää noudattaa asianmukaisia menettelyjä pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

Ennen Rabies-Imovaxin antamista rokotuksen saajan vanhemmalta tai huoltajalta tai rokotuksen saavalta aikuiselta on tiedusteltava henkilöhistoriaa, perhehistoriaa sekä viimeaikaista terveydentilaa, aikaisempia rokotuksia, tämänhetkistä terveydentilaa sekä mahdollisia aiempia rokotuksia seuranneita haittavaikutuksia. Henkilöillä, joille on ilmaantunut vakavia haittavaikutuksia vastaavia ainesosia sisältävistä rokotteista 48 tunnin kuluessa antamisesta, rokottamisohjelmaa on harkittava huolella.

Ennen biologisen valmisteen injisoimista injektion antavan henkilön on ryhdyttävä kaikkiin varotoimiin ehkäistäkseen allergisia tai muita reaktioita. Muiden injisoitavien rokotteiden tavoin soveltuva lääketieteellistä hoitoa ja valvontaa on oltava saatavilla rokottamisen aiheuttaman anafylaktisen tapahtuman varalta. Varotoimenpiteenä adrenaliini-injektio (1:1000) on oltava välittömästi saatavilla odottamattoman anafylaktisen tai vakavan allergisen reaktion varalta.

Ei suonensisäisenä injektiona. Varmista, ettei neula mene verisuoneen.

Potilaat, joilla on verenvuotohäiriö

Koska lihakseen annettu injektio voi aiheuttaa pistoskohdan hematooman, Rabies-Imovaxia ei saa antaa verenvuotohäiriöitä, kuten hemofiliaa tai trombosytopeniaa sairastaville potilaille, eikä henkilöille, jotka saavat hyytymisenestolääkitystä, elleivät mahdolliset hyödyt ole selkeästi rokottamisen riskejä suurempia. Jos tällaisille henkilöille päätetään antaa Rabies-Imovaxia, on noudatettava varovaisuutta ja vältettävä hematooman muodostumisen riskiä injektion jälkeen.

Pediatriset potilaat

Hengityskatkoksen mahdollinen riski ja respiratorisen monitoroinnin tarve 48–72 tunnin ajan on otettava huomioon, kun perusrokotesarjaa annetaan hyvin pienille keskosille (syntyneet raskausviikolla 28 tai aiemmin) ja etenkin niille keskosille, joilla hengityselimistö ei ole vielä riittävän kehittynyt.

Luonnonkumi (lateksi)

Esitetyt ruiskujen, joihin ei ole kiinnitetty neulaa, kärkisuojaus sisältää lateksikumia johdannaisista, joka saattaa aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita henkilöille, jotka ovat yliherkkiä lateksikumille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immuunivastetta heikentävä hoito, mukaan lukien pitkäaikainen systeeminen kortikosteroidihoito, saattaa häiritä vasta-ainetuotantoa ja aiheuttaa rokotuksen epäonnistumisen. Vasta-ainepitoisuus tulisi tämän vuoksi aina määrittää vasta-ainetestillä 2–4 viikon kuluttua rokotuksesta (ks. kohta 4.2).

Kun muita lääkevalmisteita, mukaan lukien immunoglobuliineja rabiasta vastaan on annettava rabiesrokotteen kanssa, niitä ei saa yhdistää samaan ruiskuun tai injisoida samaan paikkaan. Koska rabiesimmunoglobuliinit häiritsevät rokotteen tuottamaa immuunivastetta, on rabiesimmunoglobuliinien antamista koskevia suosituksia noudatettava täsmällisesti. Jos mahdollista, rokote on pistettävä kontralateraalisesti immunoglobuliinin antopaikkoihin nähden.

4.6 Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- **Raskaus**

Ennen altistusta

Rokotteelle ei ole tehty teratogeenisuustutkimuksia eläimillä. Tutkimustietoa tämän rokotteen antamisesta raskaana oleville naisille on vain vähän. Siksi rokotteen antamista raskauden aikana ei suositella. Jos altistusriski on erityisen suuri, on rokottamisen hyöty ja riski tarkkaan harkittava kunkin henkilön kohdalla.

Altistuksen jälkeen

Sairauden vakavuuden vuoksi raskaus ei ole kontraindikaatio.

- **Imetys**

Ei tiedetä, erittykö tämä rokote äidinmaitoon. Imettävälle äidille annettavan Rabies-Imovax-rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta.

- **Hedelmällisyys**

Rabies-Imovax-rokotteen vaikutuksia miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole arvioitu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yli 1 900 tutkittavaa, mukaan lukien noin 800 lasta ja nuorta, saivat vähintään yhden annoksen Rabies-Imovax-rokotetta.

Haittavaikutukset olivat useimmiten lieviä ja ilmenivät 3 päivän kuluessa rokottamisesta. Suurin osa haittavaikutuksista parani itsestään 1–3 päivän kuluessa.

Yleisimmät haittavaikutukset kaikissa ikäryhmissä olivat pistoskohdan kipu, päänsärky, sairauden tunne ja lihassärky.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutuksiin liittyvät tiedot on kerätty kliinisistä tutkimuksista ja maailmanlaajuisen myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista.

Jokaisessa elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

| | |
|--------------------|--|
| Hyvin yleinen: | ($\geq 1/10$) |
| Yleinen: | ($\geq 1/100, < 1/10$) |
| Melko harvinainen: | ($\geq 1/1000, < 1/100$) |
| Harvinainen: | ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) |
| Hyvin harvinainen: | (< 1/10 000) |
| Tuntematon: | (koska saatavissa olevat tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) |

| Haittavaikutus | Aikuiset vähintään 18-vuotiaat | Lapset ja nuoret alle 18-vuotiaat |
|--|---|--|
| Kliiniset tutkimukset | | |
| Veri ja imukudos | | |
| Lymfadenopatia | melko harvinainen | - |
| Ruoansulatuselimistö | | |
| Pahoinvointi | yleinen | - |
| Vatsakipu | melko harvinainen | - |
| Ripuli | melko harvinainen | - |
| Oksentelu | melko harvinainen | - |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | |
| Pistoskohdan kipu | hyvin yleinen | hyvin yleinen |
| Sairauden tunne | hyvin yleinen | hyvin yleinen |
| Pistoskohdan eryteema | yleinen | yleinen |
| Pistoskohdan turvotus/kovettuminen | yleinen | yleinen |
| Kuume | yleinen | yleinen |
| Pistoskohdan kutina | yleinen | melko harvinainen |
| Pistoskohdan hematooma | yleinen | melko harvinainen |
| Väsytys/astenia | yleinen | - |
| Vilunväristykset | melko harvinainen | - |
| Hermosto | | |
| Päänsärky | hyvin yleinen | hyvin yleinen |
| Huimaus | melko harvinainen | melko harvinainen |
| Parestesia | melko harvinainen | - |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | |
| Lihassärky | hyvin yleinen | hyvin yleinen |
| Nivelkipu | melko harvinainen | melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | | |
| Allergiset reaktiot ihoreaktioin tai hengitysoirein | melko harvinainen | - |
| Angioedeema | harvinainen | - |
| Myyntiintulon jälkeinen kokemus | | |
| Hermosto | | |

| | | |
|---|------------|------------|
| Enkefaliitti | tuntematon | tuntematon |
| Kouristukset | tuntematon | tuntematon |
| Neuropatia | tuntematon | tuntematon |
| Parestesia | tuntematon | tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | | |
| Anafylaktiset reaktiot | tuntematon | tuntematon |
| Seerumisairauden tyyppiset reaktiot ¹ | tuntematon | tuntematon |
| Allergiset ihoreaktiot, pruritus (kutina), ödeema | tuntematon | tuntematon |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | | |
| Astenia | tuntematon | tuntematon |

¹ Seerumisairauden tyyppiset reaktiot ovat saattaneet liittyä beetapriopolaktonin muuttamaan ihmisen albumiiniin diploidisolurokotteessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei tunnettuja vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rabiesrokote (inaktivoitu kokonainen rabies-virus)

ATC-koodi J07B G01

Vaikutusmekanismi

Rokotteen antama suoja perustuu neutraloivien rabiesvasta-aineiden (RNA) muodostumiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa on tutkittu rokotteen immunogeenisuutta sekä altistusta edeltävissä että altistuksen jälkeisissä tilanteissa. Neutraloivien rabiesvasta-aineiden titterin $\geq 0,5$ IU/ml katsotaan antavan suojan.

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 3 annoksen rokotusohjelmaa (päivinä 0, 7 ja 28 (tai 21)) sekä aikuisilla että lapsilla, melkein kaikilla tutkittavilla saavutettiin riittävä immuunivaste ja neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml 2 viikon kuluessa ensimmäisen raketussarjan jälkeen.

Kymmenen vuotta kestäneessä seurantatutkimuksessa 17 tutkittavalla, jotka saivat 3 annoksen rokotusohjelman (päivinä 0, 7 ja 28) ja sen jälkeen vuoden kuluttua tehosterokotuksen, on osoitettu immuunivasteen ja neutraloivien rabiesvasta-aineiden titterin $\geq 0,5$ IU/ml säilyvän jopa kymmenen vuotta 96,2 %:lla (95 %:n luottamusväli: 88,8–100) tutkittavista.

Altistusta edeltävää yhden viikon rokotusohjelmaa (2 annosta: päivinä 0 ja 7), jossa rokotteet annettiin lihakseen, arvioitiin tutkimuksessa (VAJ0001), johon osallistui 228 tutkittavaa (myös 101 lasta, ikä 2–17 vuotta).

Neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml saavutettiin 96,7 %:lla tutkittavista päivänä 21. Yhtä vuotta myöhemmin kaikilla tutkittavilla havaittiin korkea ja nopea anamnestic vastaus päivästä 7 alkaen, kun heille olisimuloidussa altistuksen jälkeisessä ennaltaehkäisyohjelmassa annettu kaksi annosta injektiona lihakseen 3 päivän välein (päivinä 0 ja 3).

Kahdessa muussa näyttöä tukevassa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 87 tutkittavaa ja joissa arvioitiin tavanomaista kolmen annoksen rokotusohjelmaa (annokset annettiin lihakseen päivinä 0, 7 ja 21 tai 28), kaikilla tutkittavilla saavutettiin neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml kahden ensimmäisen annoksen jälkeen, juuri ennen kolmannen annoksen pistämistä päivänä 21 tai 28.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 5 annoksen Essen-rokotusohjelmaa (päivinä 0, 3, 7, 14 ja 28) sekä aikuisilla että lapsilla ja annettiin tai ei annettu immunoglobuliineja, Rabies-Imovax sai aikaan riittävän neutraloivien rabiesvasta-aineiden titterin ($\geq 0,5$ IU/ml) melkein kaikilla tutkittavilla 14 päivän kuluessa ja kaikilla tutkittavilla 42 päivän kuluessa.

Eräässä faasin 2 tutkimuksessa, jossa 124 tervettä seronegatiivista aikuista sai 5 annoksen Essen-rokotusohjelman mukaisesti (päivinä 0, 3, 7, 14 ja 28) rokotteen lihakseen sekä ihmisen rabiesimmunoglobuliinia päivänä 0, kaikilla rokotetuilla saavutettiin neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml 14 päivän kuluessa ja huippupitoisuus päivänä 42. Vuotta myöhemmin neutraloivien rabiesvasta-aineiden suojaava taso oli säilynyt 98,3 %:lla (95 %:n luottamusväli: 93,9–99,8) tutkittavista.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa simuloitiin altistuksen jälkeistä ennaltaehkäisyä, 47 aiemmin rokotettua aikuista tutkittavaa saivat kaksi annosta Rabies-Imovax-rokotetta päivinä 0 ja 3, mikä oli vuoden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suojaava neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri ($\geq 0,5$ IU/ml) saavutettiin 7 päivän kuluessa kaikilla tutkittavilla.

Pediatriset potilaat

Altistusta edeltävän rokotusohjelman (3 annosta: päivinä 0, 7 ja 28 lihakseen) immunogeenisuutta on arvioitu päivänä 42 VRV06-tutkimuksessa 112:lla 2–17-vuotiaalla tutkittavalla, RAC03396-tutkimuksessa 190:llä 5–13-vuotiaalla tutkittavalla ja VAJ0001-tutkimuksessa 46:lla 2–17-vuotiaalla tutkittavalla. Kaikilla rokotetuilla saavutettiin neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml päivänä 35 VAJ0001-tutkimuksessa ja päivänä 42 kahdessa muussa tutkimuksessa.

Altistusta edeltävää yhden viikon rokotusohjelmaa (2 annosta: päivinä 0 ja 7 lihakseen) on arvioitu 101 tutkittavalla, ikä 2–17 vuotta, jotka osallistuivat VAJ0001-tutkimukseen. Kaikilla tutkittavilla saavutettiin neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml päivänä 21.

Yhtä vuotta myöhemmin kaikilla tutkittavilla havaittiin korkea ja nopea anamnestic vastaus päivästä 7 alkaen, kun heille oli simuloidussa altistuksen jälkeisessä ennaltaehkäisyohjelmassa annettu kaksi annosta injektiona lihakseen 3 päivän välein (päivinä 0 ja 3).

Yhdessä muussa näyttöä tukevassa tutkimuksessa, johon osallistui 190 lasta ja joissa arvioitiin tavanomaista kolmen annoksen rokotusohjelmaa (annokset annettiin lihakseen päivinä 0, 7 ja 28), kaikilla rokotetuilla saavutettiin neutraloivien rabiesvasta-aineiden titteri $\geq 0,5$ IU/ml päivänä 28 kahden ensimmäisen annoksen jälkeen, juuri ennen kolmannen annoksen pistämistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yksittäis- ja moniannosrokotteisiin liittyvistä tutkimustiedoista eläimillä ei esiintynyt ennakoituja löydöksiä eikä kohde-elintoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:
Ihmisen albumiini

Liuotin:
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rokotetta ei saa sekoittaa muiden rokotteiden eikä lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Käyttövalmiiksi saatettu rokote on annettava välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2 - +8 °C) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä. Käyttövalmiiksi saatetun rokotteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiokuiva-aine:
Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa tulppa (klorobutyylä) ja alumiininen nostokorkki

Liuotin:

Esitäytetty neulaton (Luer-lokTM) ruisku (tyypin I lasia), jossa jäykkä adapteri (polykarbonaattia), muovinen jäykkä kärkisuojuus (polypropeenä ja isopreenibromibutyylükumia) ja mäntätulppa (bromibutyylükumia), ilman neulaa, yhdellä tai kahdella erillisellä neulalla.

Yhden kappaleen pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja- ja tyyppjä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Rokotteen saattaminen käyttövalmiiksi
Kiinnitä mäntä ja rokotteen valmistusneula ruiskuun.

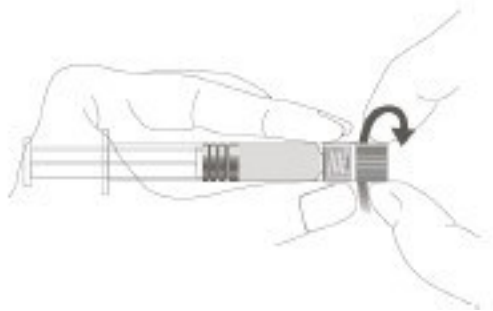
Erityiset ohjeet Luer-lokTM -ruiskua varten:

1. Pidä kiinni ruiskun suojuksesta toisella kädellä (vältä koskemista ruiskun mäntään tai sylinteriin) ja poista kärkisuojuus kiertämällä sitä vastapäivään.
2. Kiinnitä neula ruiskuun kiertämällä neulaa varovasti myötäpäivään, kunnes tunnet vähäisen vastuksen.

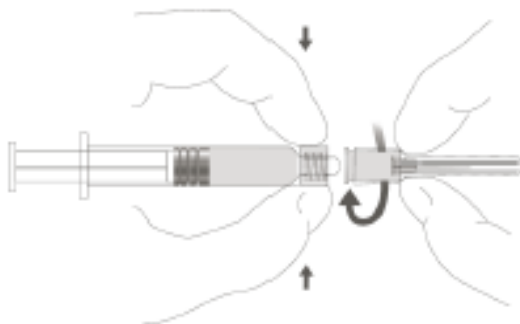
Kuva A: Luer-Lok™-ruisku



Kuva B: Vaihe 1



Kuva C: Vaihe 2



Lisää liuotin kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon. Pyöritä kevyesti kunnes kuiva-aine on tasaisena suspensiona. Suspension on oltava kirkasta tai hivenen kuultavan punaista tai lilanpunaista eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

Älä poista neulaa injektiopullosta. Kierrä ruiskua auki alipaineen poistamiseksi (suljetussa injektiopullossa on tyhjiö). Kiinnitä injektiopulloon jäänyt neula uudelleen ruiskuun (vaiheen 2 mukaisesti).

Vedä koko injektiopullon sisältö ruiskuun.

Irrota valmisteluneula ja aseta sen tilalle steriili neula (vaiheen 2 mukaisesti), joka on sopivan pituinen lihakseen pistämistä varten potilaallesi.

Käyttövalmiiksi saatettu rokote on käytettävä välittömästi.

Käytön jälkeen yli jäänyt rokote ja injektiopullo on hävitettävä turvallisesti, mielellään kuumainaktivaatiolla tai polttamalla paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10621

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.1.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2009

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rabies-Imovax, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (1 ml) färdigberett vaccin innehåller:

Inaktiverade rabiesvirus (Wistar, PM/WI 38-1503-3M) 2,5 IU* rabiesvirus (stam Wistar Rabies PM/WI 38 1503-3M)

*styrka mätt i internationella enheter (IU) med den amerikanska hälsomyndighetens (NIH) metod.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rabies-Imovax är indicerat för pre-expositions vaccination och för postexpositionsprofylax mot rabies i alla åldersgrupper (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Rabies-Imovax ska användas i enlighet med lokala officiella rekommendationer.

Pre-expositions vaccination

Vanligtvis bör pre-expositions vaccination erbjudas personer med hög risk för exposition, såsom de som arbetar i laboratorier för rabiesdiagnostik eller rabiesforskning, veterinärer, de som hanterar djur (däribland de som hanterar fladdermöss), djurvårdare och viltvårdare, liksom personer (särskilt barn) som bor i eller reser till högriskområden.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den rekommenderade dosen är 1 ml färdigberett vaccin.

Vaccinationsschemat ska anpassas efter omständigheterna för expositionen och patientens immunstatus avseende rabies.

Profylax före exposition

Den primära pre-expositionsimmuneringsserien består av 3 doser: en dos dag 0, 7 och 21 eller 28. Boosterinjektion ska ges i enlighet med officiella nationella rekommendationer.

Alternativt, hos immunkompetenta personer kan en-veckas vaccinationsschema med två doser användas: dag 0 och dag 7.

Vid vaccinering ska officiella lokala rekommendationer följas, om sådana finns tillgängliga.

Boosterdoser baserat på riskfaktorer och serologiska resultat ska ske i enlighet med officiella lokala rekommendationer.

Regelbundna serologiska tester av neutraliserande antikroppar rekommenderas för bedömning av serokonversion hos personer med ökad risk för exposition för rabiesvirus, med en frekvens som anpassas efter risken. När antikroppstitern ligger under acceptabel nivå, behövs en boosterdos.

Profylax efter exposition

Postexpositionsbehandling består av lokalbehandling av sår som ska påbörjas så snart som möjligt efter exposition för rabies och innehålla lämplig behandling av sår, vaccination och vid behov behandling med rabiesimmunoglobulin.

- Lokal behandling av sår

Omedelbar lokalbehandling av alla bitsår och rivsår är mycket viktigt och måste ske omedelbart efter exposition. Rekommenderade första hjälpen-åtgärder omfattar omedelbar och noggrann spolning och tvätt av bitsår och rivsår i minst 15 minuter med tvål eller detergent, riklig mängd vatten, povidonjod eller andra medel med dokumenterad letal effekt på rabiesvirus. Om tvål eller antiviralt medel inte finns tillgängligt, ska såret tvättas noggrant och länge med vatten.

- Immunisering

Vaccinationen måste ges så snart som möjligt efter exposition.

Behandlingen måste anpassas efter typen av kontakt (se tabell 1), patientens immuniseringsstatus och djurets rabiesstatus.

Profylax efter exposition ska ske under överinseende av en läkare.

Tabell 1: WHO-kategori för expositionsgrad

| EXPOSITION SKATEGORI | TYP AV KONTAKT | EXPOSITIONSGRAD | REKOMMENDERAD BEHANDLING |
|-----------------------------|---|------------------------|--|
| I | Beröring eller utfodring av djur. Slickningar på intakt hud | Ingen | Ingen, om tillförlitlig sjukdomshistoria finns ^a . |
| II | Nafsning på oskyddad hud Mindre rivsår eller skrubbsår utan blödning | Ringa | Ge omedelbart vaccin. Avsluta behandlingen om djuret är friskt under hela observationsperioden på 10 dagar ^b eller om laboratorieundersökningar, utförda med lämpliga diagnostiska metoder, tillförlitligt har påvisat att djuret inte har rabies. Behandling enligt expositionskategori III, om det är fråga om exposition för fladdermus. |
| III | Enstaka eller flera transdermala ^c bitt eller rivsår, slickning av skadad hud Kontamination av slemhinna med saliv från djur (t.ex. vid | Allvarlig | Ge rabiesvaccin omedelbart och vid behov rabiesimmunoglobuliner helst så snart som möjligt efter |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | slickning) Exposition för fladdermöss | | exposition. Rabiesimmunoglobuliner kan ges som injektion senast 7 dagar efter första vaccindos. Avsluta behandlingen om djuret är friskt under hela observationsperioden på 10 dagar ^b eller om laboratorieundersökningar, utförda med lämpliga diagnostiska metoder, tillförlitligt har påvisat att djuret inte har rabies. |
|--|--|--|--|

- a Behandlingen kan skjutas upp om en hund eller katt som tydligt är frisk och som befinner sig på eller kommer från ett lågriskområde tas in för observation.
- b Denna observationsperiod gäller enbart hundar och katter. Andra husdjur och vilda djur, med undantag av utrotningshotade arter, som misstänks ha rabies, ska avlivas och deras vävnader ska undersökas för närvaro av rabiesantigen med lämpliga laboratorieundersökningar.
- c Bett särskilt inom huvud-, nack- eller ansiktsområdet, på händerna och könsorganen hör till expositions-kategorin III, eftersom dessa områden har rikligt med nerver.

- Vaccination

Vaccination av icke-immuniserade individer

Administrering av immunoglobulin

Vid allvarlig exposition ska rabiesimmunoglobuliner ges i samband med vaccinet för alla kategori III-expositioner hos icke-immuniserade individer (se tabell 1).

Dag 0 krävs en kompletterande passiv immunisering med

- humant rabiesimmunoglobulin (HRIG) 20 IU/kg kroppsvikt eller
- häst (equine) rabiesimmunoglobulin (ERIG) 40 IU/kg kroppsvikt

Områden runt såren ska infiltreras så mycket som möjligt. Om det är möjligt ska vaccinet injiceras kontralateralt i förhållande till administreringsställena för immunoglobulin.

Vanligen ges vaccinet i en serie av 5 injektioner, á 1 ml, dag 0, 3, 7, 14 och 28 (Essen-vaccinationsschema).

Vaccinationsschemat får inte avbrytas om inte djuret förklaras vara icke-rabiesmittat enligt veterinärbedömning (övervakning av djuret och/eller laboratorieundersökningar).

Vaccination av tidigare immuniserade individer (fullständig profylaktisk vaccination bekräftad)

Gäller tidigare vaccinerade individer, individer med dokumenterat antikroppssvar i samband med tidigare vaccination eller individer som fått cellkulturvaccin

- för fullständig primär vaccinationsserie enligt pre-expositionsschema före exposition
- för boostervaccination som följer detta under de senaste fem åren
- som profylax efter exposition

I detta fall behöver rabiesimmunoglobuliner inte ges. En injektion av vaccinet skall ges intramuskulärt dag 0 och dag 3.

Vaccinationsschemat gäller inte immunsupprimerade patienter.

Hos tidigare vaccinerade individer och icke-vaccinerade individer bör behandlingen vid behov kompletteras med stelkrampsprofylax och antibiotikakur för att förebygga superinfektioner.

Särskilda populationer: Immunsupprimerade personer

Profylax före exposition

För immunsupprimerade personer, ska det vanliga vaccinationsschemat med tre doser användas (se under avsnitt ”Profylax före exposition”) och en serologisk undersökning av neutraliserande antikroppar görs 2–4 veckor efter den sista dosen för att bedöma eventuellt behov av en extra dos av vaccin.

Profylax efter exposition

Immunsupprimerade personer bör få hela vaccinationsserien. I expositionsfall i kategorierna II och III ska rabiesimmunoglobulin ges samtidigt med vaccinet (se tabell 1).

Pediatrisk population

Doseringen är densamma för vuxna och barn (1 ml).

Administreringsätt

Vaccinet får endast ges intramuskulärt, i deltoidregionen hos vuxna och barn, eller i det anterolaterala området av lårmuskeln hos spädbarn och småbarn.

Injicera inte i glutealregionen.

Injicera inte intravaskulärt.

4.3 Kontraindikationer

- Pre-exposition.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i Rabies-Imovax vaccin eller systemisk överkänslighetsreaktion efter tidigare administrering av vaccinet eller ett vaccin som innehåller samma innehållsämnen.

Vaccination måste skjutas upp vid feber eller akut sjukdom.

- Postexposition.

Eftersom fastställd rabiesinfektion vanligtvis leder till döden, finns det inga kontraindikationer för postexpositions vaccination.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings satsnummer dokumenteras.

Särskild varning

Liksom för andra vacciner finns risken att vaccination med Rabies-Imovax inte ger skydd hos alla som vaccineras.

Eftersom varje dos kan innehålla ej påvisbara spår av neomycin, som används vid vaccinframställning, måste försiktighet iakttas när vaccinet ges till patienter med överkänslighet mot detta antibiotikum och andra antibiotika i samma klass.

Serologiska tester

Serologiska tester ska utföras i enlighet med officiella nationella rekommendationer.

Immunsupprimerade personer

Hos patienter med kongenital eller förvärvad immunbrist kan immunsvaret på vaccinet vara otillräckligt.

Det rekommenderas därför att den serologiska antikropps-nivån hos sådana patienter övervakas för att säkerställa att ett acceptabelt svar har inducerats. Ytterligare doser ska ges vid behov.

Om postexpositionsvaccination behövs, ska dessutom rabiesimmunoglobulin ges i samband med vaccinet vid både kategori II- och III-exposition.

Försiktighet vid administrering

Ångstrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner, kan förekomma vid, eller till och med före, vaccinering som en psykogen respons på injicering med nål. Detta kan åtföljas av ett flertal neurologiska tecken såsom tillfälliga synrubbingar och parestesi. Det är viktigt att rutiner finns på plats för att undvika skada vid eventuell svimning.

Före administrering av Rabies-Imovax ska personhistorien, familjehistorien samt hälsotillståndet under den senaste tiden, tidigare vaccinationer, nuvarande hälsotillstånd samt eventuella biverkningar efter tidigare vaccinationer utredas från föräldern eller vårdnadshavaren till personen som vaccineras, eller från den vuxna som vaccineras. Hos personer som fått allvarliga biverkningar inom 48 timmar efter administreringen av vacciner som innehåller motsvarande innehållsämnen ska vaccinationsschemat övervägas noga.

Innan något biologiskt läkemedel injiceras, måste den person som är ansvarig för administreringen vidta alla kända försiktighetsåtgärder för att förhindra allergiska eller andra reaktioner. Liksom i samband med alla injicerbara vacciner, ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lättillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet. Som en försiktighetsåtgärd måste adrenalininjektion (1:1000) finnas direkt tillgängligt i händelse av oväntade anafylaktiska eller allvarliga allergiska reaktioner.

Injicera inte vaccinet intravaskulärt. Se till att nålen inte kommer i ett blodkärl.

Patienter med blödningsrubbingar

Eftersom intramuskulär injektion kan orsaka hematom på injektionsstället, får Rabies-Imovax inte ges till personer med blödningsrubbing, såsom hemofili eller trombocytopeni, eller till personer som står på antikoagulationsbehandling om inte de potentiella fördelarna klart uppväger riskerna med administrering. Om man beslutar ge Rabies-Imovax till sådana personer, ska det ges med försiktighet och åtgärder för att undvika risken för hematombildning efter injektion ska vidtas.

Pediatrisk population

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under de första 48–72 timmarna efter administration av grundvaccinationsschemat till mycket premature barn (födda i graviditetsvecka 28 eller tidigare) bör beaktas, speciellt för premature barn som haft en respiratorisk omognad.

Naturgummi (latex)

Sprutskyddet på de förfyllda sprutorna utan nål innehåller derivat av latexgummi som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner hos personer som är överkänsliga mot latexgummi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Immunsuppressiv behandling, inklusive långvarig systemisk kortikosteroidbehandling, kan interferera med antikroppsproduktionen och medföra att vaccinationen misslyckas. Därför bör en analys av mängden antikroppar alltid genomföras 2 till 4 veckor efter vaccinationen (se avsnitt 4.2).

När andra läkemedel, inklusive immunglobuliner mot rabies, ska administreras tillsammans med rabiesvaccin, får de inte kombineras i samma spruta eller injiceras på samma ställe. Eftersom rabiesimmunoglobuliner påverkar det immunsvar som vaccinet ger, ska rekommendationer för administrering av rabiesimmunoglobuliner följas noggrant. Om det är möjligt, bör vaccinet injiceras kontralateralt i förhållande till administreringsstället för immunoglobulin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

• Graviditet

Pre-exposition

Vaccinet har inte studerats i djurstudier med avseende på teratogena effekter. Data från användning av detta vaccin hos gravida kvinnor är begränsade. Därför rekommenderas inte administrering av vaccinet under graviditet. När det gäller vaccination av individer med hög risk för exposition, måste risk-nyttaförhållandet bedömas noggrant för varje individ innan vaccinet administreras.

Postexposition

På grund av sjukdomens svårighetsgrad, är graviditet inte en kontraindikation.

• Amning

Det är inte känt om detta vaccin utsöndras i bröstmjölk. Försiktighet måste iakttas när Rabies-Imovax ges till ammande mödrar.

• Fertilitet

Effekter av Rabies-Imovax på manlig eller kvinnlig fertilitet har inte utvärderats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier om läkemedlets effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier fick fler än 1 900 försökspersoner, inklusive cirka 800 barn och ungdomar, minst en dos Rabies-Imovax.

Biverkningarna var oftast lindriga och uppstod inom 3 dagar efter vaccinationen. Största delen av biverkningarna försvann av sig själva inom 1–3 dagar.

De vanligaste biverkningarna i alla åldersgrupper var smärta vid injektionsstället, huvudvärk, sjukdomskänsla och muskelsmärta.

Biverkningstabell

Biverkningsinformationen har erhållits från kliniska prövningar och global erfarenhet från användning efter godkännande för försäljning.

Inom varje organsystemklass klassificeras biverkningarna under rubriker för frekvens på följande sätt:

| | |
|----------------------|--|
| Mycket vanliga: | (≥ 1/10) |
| Vanliga: | (≥ 1/100, < 1/10) |
| Mindre vanliga: | (≥ 1/1000, < 1/100) |
| Sällsynta: | (≥ 1/10 000, < 1/1000) |
| Mycket sällsynta | (< 1/10 000) |
| Ingen känd frekvens: | (kan inte beräknas från tillgängliga data) |

| Biverkning | Vuxna 18 år och däröver | Barn och ungdomar under 18 år |
|--|------------------------------------|--|
| Kliniska studier | | |
| Blodet och lymfsystemet | | |
| Lymfadenopati | mindre vanliga | - |
| Magtarmkanalen | | |
| Illamående | vanliga | - |
| Buksmärter | mindre vanliga | - |
| Diarré | mindre vanliga | - |
| Kräkningar | mindre vanliga | - |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | |
| Smärta vid injektionsstället | mycket vanliga | mycket vanliga |
| Sjukdomskänsla | mycket vanliga | mycket vanliga |
| Erytem vid injektionsstället | vanliga | vanliga |
| Induration/svullnad vid injektionsstället | vanliga | vanliga |
| Feber | vanliga | vanliga |
| Pruritus (klåda) vid injektionsstället | vanliga | mindre vanliga |
| Hematom vid injektionsstället | vanliga | mindre vanliga |
| Trötthet/asteni | vanliga | - |
| Frossa | mindre vanliga | - |
| Centrala och perifera nervsystemet | | |
| Huvudvärk | mycket vanliga | mycket vanliga |
| Svindel | mindre vanliga | mindre vanliga |
| Parestesi | mindre vanliga | - |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | |
| Muskelsmärta | mycket vanliga | mycket vanliga |
| Ledsmärta | mindre vanliga | mindre vanliga |
| Immunsystemet | | |
| Allergiska reaktioner med hudbesvär eller respiratoriska manifestationer | mindre vanliga | - |
| Angioödem | sällsynta | - |

| Övervakning efter godkännande för försäljning | | |
|--|---------------------|---------------------|
| Centrala och perifera nervsystemet | | |
| Encefalit | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Kramper | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Neuropati | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Parestesi | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Immunsystemet | | |
| Anafylaktiska reaktioner | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Reaktioner av serumsjukety ¹ | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Allergiska reaktioner, pruritus (klåda), ödem | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | | |
| Asteni | ingen känd frekvens | ingen känd frekvens |

¹Dessa reaktioner av serumsjukety kan ha haft samband med förekomst av beta-propiolakton-förändrat human albumin i HDCV.

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 uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga kända effekter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot rabies (inaktiverat helvirusvaccin)

ATC-kod J07B G01

Verkningsmekanism

Det skydd som vaccinet ger baseras på bildning av rabiesantikroppar (RNA).

I kliniska studier har man studerat immunogeniciteten av vaccinet både före och efter exposition.

Neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml anses ge ett skydd.

Profylax före exposition

I kliniska studier där ett vaccinationsschema med 3 doser (dag 0, 7 och 28 (eller 21)) utvärderades både hos vuxna och barn uppnåddes ett tillräckligt immunsvär och neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml inom 2 veckor hos nästan alla försökspersoner efter den första vaccinationsserien.

En tioårsuppföljning hos 17 försökspersoner som fick vaccinationsschemat med 3 doser (dag 0, 7 och 28), följda av en boosterdos efter 1 år, har visat att immunsvaret och den neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml bibehölls i upp till 10 år hos 96,2 % (CI 95 %: 88,8–100) av försökspersonerna.

En-veckas vaccinationsschema före exposition (2 doser: dag 0 och 7) där vaccinerna gavs intramuskulärt utvärderades i en studie (VAJ00001) på 228 försökspersoner (101 barn i åldern 2–17 år).

Dag 21 uppnåddes en neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml hos 96,7 % av försökspersonerna.

Ett år senare sågs ett kraftigt och snabbt anamnestic svar hos alla försökspersoner från och med dag 7 efter administrering av två intramuskulära doser med tre dagars mellanrum (dag 0 och 3) enligt simulerat vaccinationsschema efter exposition.

I två andra stödjande studier på totalt 87 försökspersoner där det vanliga vaccinationsschemat med tre intramuskulära doser (dag 0, 7 och 21 eller 28) utvärderades uppnåddes en neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml hos alla försökspersoner efter administrering av de första två doserna dag 21 eller dag 28, strax före administrering av den tredje dosen.

Profylax efter exposition

I kliniska studier där Essen-vaccinationsschemat med 5 doser (dag 0, 3, 7, 14 och 28) utvärderades både hos vuxna och barn, med eller utan immunoglobuliner, gav Rabies-Imovax en tillräcklig neutraliserande rabiesantikropstiter ($\geq 0,5$ IU/ml) hos nästan alla försökspersoner inom 14 dagar och hos alla försökspersoner inom 42 dagar.

I en fas 2-studie där 124 friska seronegativa vuxna fick 5 doser vaccin enligt Essen-vaccinationsschemat (dag 0, 3, 7, 14 och 28) intramuskulärt och humant rabiesimmunoglobulin dag 0 uppnådde alla vaccinerade en neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml inom 14 dagar och maximal koncentration dag 42. Ett år senare kvarstod de neutraliserande rabiesantikropparnas skyddande nivå hos 98,3 % (CI 95 %: 93,9–99,8) av försökspersonerna.

I en klinisk studie som simulerade profylax efter exposition fick 47 tidigare vaccinerade vuxna 2 doser Rabies-Imovax dag 0 och 3 ett år efter den första vaccinationen. Den skyddande neutraliserande rabiesantikropstiter ($\geq 0,5$ IU/ml) uppnåddes inom 7 dagar hos alla försökspersoner.

Pediatrisk population

Immunogeniciteten av vaccinationsschemat (3 doser dag 0, 7 och 28 intramuskulärt) före exposition har utvärderats dag 42 hos 112 försökspersoner i åldern 2–17 år i VRV06-studien, hos 190 försökspersoner i åldern 5–13 år i RAC03396-studien och hos 46 försökspersoner i åldern 2–17 år i VAJ0001-studien. En neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml uppnåddes hos alla vaccinerade individer dag 35 i VAJ0001-studien och dag 42 i de två andra studierna.

En-veckas vaccinationsschema före exposition (2 doser: dag 0 och 7 intramuskulärt) har utvärderats hos 101 försökspersoner i åldern 2–17 år som deltog i VAJ0001-studien.

En neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml uppnåddes hos alla försökspersoner dag 21. Ett år senare sågs ett kraftigt och snabbt anamnestic svar hos alla försökspersoner från och med dag 7 efter administrering av två intramuskulära doser med tre dagars mellanrum (dag 0 och dag 3) enligt simulerat vaccinationsschema efter exposition.

I en annan stödjande studie på 190 barn där det vanliga vaccinationsschemat med tre doser (dag 0, 7 och 28 intramuskulärt) utvärderades uppnåddes en neutraliserande rabiesantikropstiter på $\geq 0,5$ IU/ml hos alla försökspersoner efter administrering av de första två doserna dag 28, strax före administrering av den tredje dosen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetikstudier har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data från djurstudier, inklusive studier med singeldos och upprepade doser, visade inga förväntade fynd och ingen toxicitet hos målorgan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Humant albumin

Vätska till injektionsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta vaccin får inte blandas med andra vacciner eller läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år. Färdigställt vaccin ska användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (+2 – +8 °C) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas. Förvaringsanvisningar för vaccinet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver

Injektionsflaska (typ I glas) med propp (klorbutyl) och skyddslock i aluminium

Vätska till injektionsvätska

Förfylld spruta (typ I glas) utan nål (Luer-lokTM) med hård adapter (polykarbonat) och sprutspetslock i hård plast (polypropen och isoprenbrombutylgummi) och kolvpropp (brombutylgummi), med 1 eller 2 separata nålar eller utan nål.

Kartong med 1 injektionsflaska + 1 förfylld spruta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och -typer att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av vaccin

Sätt fast kolven och beredningsnålen på sprutan.

Särskilda instruktioner för Luer lokTM-sprutan

1. Håll i sprutskyddet med ena handen (undvik att röra vid sprutans kolv eller cylinder) och ta bort sprutspetslocket genom att skruva det motsols.
2. Fäst nålen i sprutan genom att försiktigt skruva i nålen medsols tills du känner ett lätt motstånd.

Bild A: Luer-Lok™-spruta



Bild B: Steg 1:

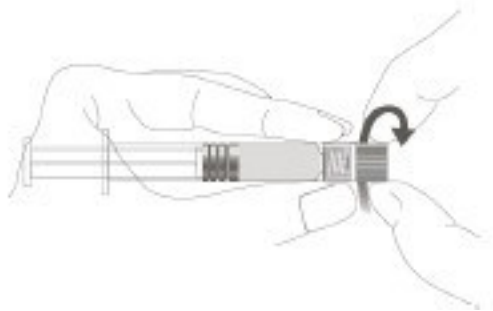
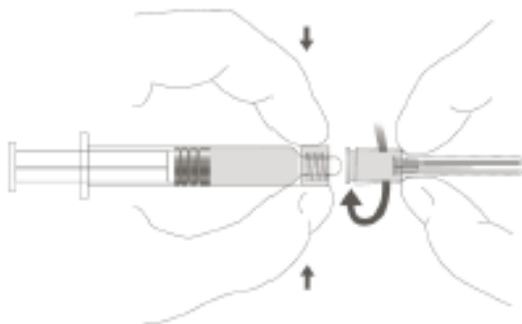


Bild C: Steg 2:



Tillsätt lösningsmedlet i injektionsflaskan med pulver. Roter försiktigt tills en homogen suspension erhålls. Suspensionen ska vara klar eller något opalescent, röd till purpurröd och fri från partiklar.

Ta inte bort nålen från injektionsflaskan. Skruva loss sprutan för att avlägsna undertrycket (det finns ett vakuum i injektionsflaskan). Fäst nålen som fortfarande är kvar i injektionsflaskan i sprutan på nytt (enligt steg 2).

Dra upp hela innehållet i injektionsflaskan i sprutan.

Skruva loss beredningsnålen och ersätt den med en steril nål (enligt steg 2) av lämplig storlek för intramuskulär injektion.

När vaccinet är färdigberett måste det användas omedelbart.

Efter användning måste ej använt vaccin och behållare kasseras enligt gällande anvisningar, helst genom värmeinaktivering eller förbränning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur Europe
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 januari 1992
Datum för den senaste förnyelsen: 24 februari 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2022