REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VERORAB pulbere şi solvent pentru suspensie injectabilă
Vaccin rabic inactivat

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

După reconstituirea cu 0,5 ml de solvent, 1 flacon conţine:
Virus rabic[(a)], tulpina WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivat) .....3,25 UI[(b)]

[(a)] produs pe celule VERO
[(b)] unitate internațională - cantitate măsurată conform testului ELISA în comparație cu standardul internațional

Excipienţi cu efect cunoscut:
Fenilalanină.....4,1 micrograme
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere şi solvent pentru suspensie injectabilă.
Pulberea este sub formă de pelete albe omogene.
Solventul este o soluție clară și incoloră.
După reconstituire, VERORAB este o suspensie omogenă, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

VERORAB este indicat pentru profilaxia pre-expunere și post-expunere la virusul rabic la toate grupele de vârstă (vezi pct. 4.2 și 5.1).
VERORAB trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.
Profilaxia pre-expunere trebuie oferită subiecţilor cu risc crescut de contaminare cu virusul rabic.
Toate persoanele supuse unui risc permanent, precum personalul unui laborator de diagnostic, cercetare sau producţie care lucrează cu virusul rabic trebuie vaccinate.
Vaccinarea este, de asemenea, recomandată pentru următoarele categorii:
- chiropterologi și persoane expuse în mod constant la virusul rabiei liliecilor.
- profesioniști expuși (personal din cabinete veterinare, personal de laborator care manipulează echipamente contaminate sau susceptibile de a fi contaminate, lucrători din serviciul de ecarisaj, personal de la adăposturi pentru animale, naturaliști, taxidermiști, paznici de vânătoare, pădurari, personal din abatoare).
- adulţi şi copii care trăiesc sau călătoresc în zone enzootice.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze:
Administrare intramusculară (i.m.): doza recomandată este 0,5 ml vaccin reconstituit.
Administrare intradermică (i.d.): doza recomandată este 0,1 ml vaccin reconstituit în fiecare loc de injectare.

Profilaxie pre-expunere
Pentru vaccinarea pre-expunere, persoanele imunocompetente pot fi vaccinate conform uneia dintre schemele de vaccinare prezentate în tabelul 1 și conform recomandărilor oficiale locale, atunci când sunt disponibile:

Tabelul 1: Schemele de vaccinare pre-expunere

	Z0	**Z7**	**Z21 sau Z28**
Administrare intramusculară (0,5 ml per doză)			
Schema convenţională Administrare i.m. - 0.5 ml	1 doză	1 doză	1 doză
Schema de o săptămână[(a)] Administrare i.m. - 0.5 ml	1 doză	1 doză	
Administrare intradermică (0,1 ml per doză)			
Schema de o săptămână[(a)] Administrare i.d. – 0,1 ml	2 doze[(b)]	2 doze[(b)]	

[(a)] Această schemă nu trebuie utilizată pentru persoanele imunocompromise (vezi paragraful „ Grupe de populaţie speciale - subiecţi imunocompromişi”)
[(b)] O injecție în fiecare braţ (pentru adulți și copii) sau în zona anterolaterală a fiecărei coapse (sugari și copii mici)

Dozele de rapel se stabilesc în funcţie de nivelul de risc de expunere și de testele serologice, în conformitate cu recomandările oficiale.
VERORAB poate fi administrat ca injecție de rapel după vaccinarea primară cu un vaccin rabic cultivat pe cultură celulară (vaccin rabic preparat pe celule VERO sau preparat pe celule diploide umane (HDCV)).

Profilaxie post-expunere
Profilaxia post-expunere trebuie inițiată cât mai curând posibil după suspectarea expunerii la rabie și trebuie să includă îngrijirea corespunzătoare a rănilor, vaccinarea și, dacă este necesar, tratamentul cu imunoglobuline antirabice.
În toate cazurile, trebuie efectuată o îngrijire adecvată a plăgilor (spălarea temeinică sub jet a tuturor rănilor și zgârieturilor prin mușcături cu săpun sau detergent și cantități abundente de apă și/sau agenți virucizi) imediat sau cât mai curând posibil după expunere. Aceasta trebuie efectuată înainte de administrarea vaccinului rabic sau a imunoglobulinei antirabice, acolo unde sunt indicate.
Administrarea vaccinului rabic trebuie efectuată strict. în conformitate cu categoria de expunere, starea imună a pacientului și cu starea animalului cu privire la rabie (conform recomandărilor oficiale locale, vezi tabelul 2 pentru recomandările OMS).
Profilaxia post-expunere trebuie efectuată sub supraveghere medicală, într-un centru antirabic specializat, cât mai curând posibil după expunere.
Dacă este necesar, tratamentul poate fi suplimentat cu administrarea unui tratament profilactic împotriva tetanosului şi/sau antibioterapie pentru a preveni dezvoltarea altor infecţii decât rabia.

Tabel 2: Recomandări ale OMS privind profilaxia post-expunere în funcţie de severitatea expunerii (a se adapta conform recomandărilor oficiale locale)

Categoria de expunere	Tipul de expunere la un animal domestic sau sălbatic, suspectat sau confirmat ca fiind turbat sau animal indisponibil pentru testare	Profilaxie post-expunere recomandată
I	Atingerea sau hrănirea animalelor Lingeri pe pielea intactă (nicio expunere)	Niciuna, dacă este disponibil un istoric medical credibil[(a)]
II	Muşcături pe pielea neacoperită Zgârieturi sau excoriaţii minore fără sângerare (expunere)	Administraţi vaccinul imediat Opriți tratamentul dacă animalul rămâne sănătos pe parcursul unei perioade de observație de 10 zile[(b)] sau se dovedește a fi negativ pentru rabie de către un laborator de încredere care utilizează tehnici de diagnostic adecvate. Se tratează ca şi categoria III dacă este implicată expunerea la lilieci.
III	Una sau mai multe muşcături[(c)] sau zgârieturi transdermice, contaminarea membranei mucoase sau pielii lacerate cu salivă prin lingerile animalului expuneri prin contact direct la lilieci (expunere severă)	Administrați imediat vaccinul rabic și imunoglobulina antirabică, de preferință cât mai curând posibil după inițierea profilaxiei post-expunere. Imunoglobulina antirabică poate fi injectată până la 7 zile după administrarea primei doze de vaccin. Opriți tratamentul dacă animalul rămâne sănătos pe parcursul unei perioade de observație de 10 zile sau se dovedește a fi negativ la testul pentru rabie efectuat de către un laborator de încredere utilizând tehnici de diagnostic adecvate.

(a) Dacă un câine sau o pisică aparent sănătos/sănătoasă în sau dintr-o zonă cu risc scăzut este plasat(ă) sub observație veterinară, tratamentul poate fi întârziat (vezi tabelul 3).

(b) Această perioadă de observaţie se aplică numai câinilor și pisicilor. Cu excepția speciilor amenințate sau pe cale de dispariție, alte animale domestice și sălbatice suspectate de rabie trebuie să fie eutanasiate și țesuturile lor examinate pentru prezența antigenului rabic prin tehnici de laborator adecvate (vezi tabelul 3).

(c) Mușcăturile, în special pe cap, gât, față, mâini și organe genitale, sunt considerate expuneri de categoria a III-a din cauza inervației bogate a acestor zone.

Tabel 3: Ghid de conduită de întreprins după expunere în funcţie de starea animalului (recomandările OMS se adaptează în funcţie de recomandările locale)

Circumstanţe	Acţiuni care trebuie întreprinse cu privire la		Observaţii
	Animal	**Pacient**	
Animalul nu este disponibil **Circumstanţe suspecte sau nu**		Se va prelua de un centru de tratament antirabic pentru tratament	Tratamentul[(b)] este întotdeauna finalizat
Animal decedat **Circumstanţe suspecte sau nu**	Se trimite encefalul pentru analiză la un laborator autorizat	Se va prelua de un centru de tratament antirabic pentru tratament.	Tratamentul[(b)] este întrerupt dacă analizele sunt negative sau continuat în caz contrar

Circumstanţe	Acţiuni care trebuie întreprinse cu privire la		Observaţii
	Animal	**Pacient**	
Animal în viaţă **Fără circumstanţe suspecte**	Se plasează sub supraveghere veterinară[(a)]	Decizie de amânare a tratamentului antirabic	Tratamentul[(b)] este adaptat conform rezultatelor supravegherii veterinare a animalului
Animal în viaţă **Circumstanţe suspecte**	Se plasează sub supraveghere veterinară[(a)]	Se va prelua de către un centru de tratament antirabic pentru tratament	Tratamentul[(b)] este întrerupt dacă supravegherea veterinară infirmă suspiciunile iniţiale sau, în caz contrar, continuat

[(a)] Conform recomandărilor OMS, perioada minimă de observaţie sub supraveghere veterinară la câini şi pisici este de 10 zile.
[(b)] Tratamentul se recomandă în funcţie de severitatea expunerii (vezi Tabelul 2).

Profilaxia post-expunere a subiecților neimunizați anterior

- Protocolul Essen: vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară în Z0, Z3, Z7, Z14 și Z28 (5 doze a 0,5 ml)

Sau

- Protocolul Zagreb (schema 2-1-1) - vaccinul trebuie administrat pe cale intramusculară: o doză administrată în zona deltoidă dreaptă și o doză administrată în zona deltoidă stângă în Z0, apoi o doză administrată în zona deltoidă în Z7 și Z21 (4 doze a 0,5 ml). La copiii mici, vaccinul trebuie administrat în zona anterolaterală a coapsei

Oricare ar fi protocolul utilizat, vaccinarea nu trebuie întreruptă decât dacă animalul este declarat fără rabie după evaluarea veterinară (supravegherea animalului şi/sau analize de laborator) (vezi Tabelul 3).
Trebuie administrate imunoglobuline antirabice concomitent cu vaccinul, în cazul expunerii de categoria III (clasificarea OMS, vezi Tabelul 2). Dacă este posibil, vaccinul trebuie administrat contralateral faţă de locurile de administrare ale imunoglobulinelor.
Pentru mai multe informații, consultați rezumatul caracteristicilor produselor pentru imunoglobulinele antirabice utilizate.

Profilaxia post-expunere a subiecților imunizați anterior

Conform recomandărilor OMS, persoanele imunizate anterior sunt pacienții care pot dovedi profilaxia pre-expunere sau profilaxia post-expunere anterioară și persoanele care au întrerupt o serie profilactică post-expunere după cel puțin două doze de vaccin rabic preparat pe cultură celulară.
Persoanele imunizate anterior ar trebui să primească o doză de vaccin (0,5 ml administrat intramuscular) în zilele Z0 și Z3.
Imunoglobulinle antirabice nu sunt indicate persoanelor imunizate anterior.

Grupe de populaţie speciale - subiecţi imunocompromişi

- *Profilaxia pre-expunere*

Pentru subiecții imunocompromiși, trebuie utilizată schema convențională de trei doze (vezi Tabelul 1 și paragraful „Profilaxie pre-expunere”) și trebuie efectuat testul serologic pentru anticorpi neutralizanți la 2 până la 4 săptămâni după ultima doză pentru a evalua necesitatea unei posibile doze suplimentare de vaccin.

- *Profilaxie post-expunere*

Pentru subiecţii imunocompromişi, după expunere trebuie administrată o schemă de vaccinare completă (enumerată la paragraful „Profilaxia post-expunere a subiecților neimunizați anterior”).
Imunoglobulinele antirabice trebuie administrate în asociere cu vaccinul înainte expunerile din categoriile II și III (vezi Tabelul 2).

Copii şi adolescenţi

Copiii şi adolescenţii trebuie să primească aceeași doză ca şi adulții (0,5 ml pe cale intramusculară sau 0,1 ml pe cale intradermică).

Mod de administrare
• Administrare intramusculară (i.m.)
Vaccinul se administrează, în regiunea anterolaterală a muşchiului coapsei la sugari şi copii mici şi în muşchiul deltoid la copiii mai mari şi adulţi.
• Administrare intradermică (i.d.)
Vaccinul se administrează de preferință în partea superioară a brațului sau antebrațului.
A nu se injecta în zona mușchilor fesieri.
A nu se injecta pe cale intravasculară.

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Profilaxia pre-expunere
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 sau la polimixină B, la streptomicină, la neomicină sau la orice antibiotic din aceeași grupă, la o administrare anterioară sau la orice vaccin care conține aceleași componente.
În caz de febră sau afecţiune acută, vaccinarea trebuie amânată.

Profilaxia post-expunere
Întrucât infecția declarată cu rabie este întotdeauna fatală, nu există contraindicaţii la vaccinarea post-expunere.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate
Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

Atenționări speciale
Ca și în cazul tuturor vaccinurilor, VERORAB poate să nu protejeze 100% din persoanele vaccinate.
A se utiliza cu atenție la persoanele cu alergii cunoscute la polimixina B, la streptomicină, la neomicină sau la orice antibiotic din aceeași grupă.

Precauţii pentru utilizare
Recomandările schemei de vaccinare trebuie urmate în mod scrupulos.
Utilizarea testelor serologice (pentru a evalua seroconversia subiecților) trebuie evaluată în conformitate cu recomandările oficiale.
Atunci când vaccinul este administrat subiecţilor cu imunodeficienţă cunoscută datorată unei afecţiuni imunosupresive sau unui tratament imunosupresiv concomitent (precum corticosteroizi), trebuie efectuat un test serologic al nivelului de anticorpi ai acestora pentru a se asigura că a fost indus un răspuns imun indicator de protecție. În cazul vaccinării post-expunere, trebuie administrate toate dozele de vaccin. Imunoglobulinele antirabice trebuie administrate, de asemenea, în asociere cu vaccinul, înainte de orice expunere din categoriile II și III (vezi pct. 4.2).
A nu se injecta pe cale intravasculară: asiguraţi-vă că acul nu penetrează un vas de sânge.
La fel ca şi în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, se recomandă să aveţi disponibile imediat supraveghere medicală și un tratament medical adecvat în cazul unei reacţii anafilactice imediat după vaccinare, în special o vaccinare post-expunere la subiecţii cu hipersensibilitate cunoscută la polimixina B, la streptomicină, la neomicină sau la orice antibiotic din aceeași grupă.
La fel ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, VERORAB trebuie administrat cu atenție la subiecții cu trombocitopenie sau tulburări de coagulare a sângelui deoarece injecția intramusculară poate induce sângerarea la acești subiecți.

După, sau chiar înainte de orice vaccinare, pot apărea reacţii corelate cu anxietatea, inclusiv reacţii vaso-vagale (sincopă), hiperventilaţie sau reacţii legate de stres, ca răspuns psihogen la injectarea cu

ac. Acestea pot fi însoţite de mai multe semne neurologice, cum sunt tulburările vizuale tranzitorii şi parestezia. Este important să fie implementate proceduri pentru a evita rănirea ca urmare a leşinului.

VERORAB conține fenilalanină, potasiu și sodiu
VERORAB conține 4,1 micrograme fenilalanină per fiecare doză de 0,5 ml, care este echivalent cu 0,068 micrograme/kg pentru o persoană de 60 kg. Fenilalanina poate fi dăunătoare pentru persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară în care fenilalanina se acumulează, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.
VERORAB conține mai puțin de 1 mmol de potasiu (39 mg) și sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu” și „nu conține sodiu”.

Copii şi adolescenţi
Riscul potenţial de apnee şi necesitatea de monitorizare respiratorie timp de 48-72 de ore ar trebui să fie luate în considerare la administrarea seriei pentru imunizarea primară la sugarii născuţi foarte prematur (născuţi la sub 28 săptămâni de sarcină) și, în special, pentru cei cu antecedente de imaturitate respiratorie.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Tratamentele cu medicamente imunosupresive, inclusiv terapia sistemică pe termen lung cu corticosteroizi, pot interfera cu producerea de anticorpi și pot determina eșecul vaccinării. Prin urmare, se recomandă efectuarea unui test serologic la 2 până la 4 săptămâni după ultima injecție (vezi și pct. 4.2).
VERORAB poate fi administrat simultan cu un vaccin tifoid polizaharidic Vi, utilizând două locuri de injectare diferite.

În cazul administrării concomitente cu orice alt medicament, inclusiv imunoglobuline antirabice, trebuie utilizate locuri de injectare și seringi separate.
Deoarece imunoglobulina antirabică interferează cu dezvoltarea răspunsului imun la vaccin, recomandarea de administrare a imunoglobulinei antirabice trebuie respectată cu strictețe.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Un studiu de toxicitate efectuat pe animale asupra reproducerii și dezvoltării efectuat cu un alt vaccin rabic inactivat produs pe celule VERO, nu a demonstrat niciun efect dăunător asupra fertilității la femei și asupra dezvoltării pre- și postnatale.
Utilizarea clinică a vaccinului rabic (tulpina inactivată WISTAR RABIES PM/WI38 1503-3M) în timpul unui număr limitat de sarcini la termen nu a demonstrat nici un efect malformativ sau fetotoxic deosebit.

Profilaxia pre-expunere
Din cauza gravităţii bolii, vaccinarea trebuie efectuată în timpul sarcinii, în conformitate cu schema obișnuită de vaccinare, în cazul riscului crescut de contaminare.

Profilaxia pre-expunere
Din cauza gravităţii bolii, sarcina nu constituie o contraindicaţie.

Alăptarea
Acest vaccin poate fi utilizat în perioada alăptării.

Fertilitatea
VERORAB nu a fost evaluat pentru afectarea fertilităţii masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

S-a semnalat frecvent ameţeală după vaccinare (vezi pct. 4.8). Acest efect secundar poate afecta temporar abilitatea de a conduce şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranță
În studiile clinice, peste 13000 de subiecți, inclusiv aproximativ 1000 de copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, au primit cel puțin o doză de VERORAB.
Reacțiile adverse au fost în general moderate ca severitate și au apărut în decurs de 3 zile de la vaccinare. Majoritatea reacţiilor adverse se remit spontan în decurs de 1 până la 3 zile de la debut.
Cele mai frecvente reacții adverse, la toate grupele de vârstă (cu excepția sugarilor/copiilor mici cu vârsta sub 24 de luni) au fost cefalee, stare generală de rău, mialgie și durere la locul injectării.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel
Reacţiile adverse enumerate mai jos sunt cele provenite din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață la nivel mondial. În fiecare clasă de sisteme şi organe, evenimentele adverse sunt clasificate în funcție de frecvență în conformitate cu următoarea convenție:
Foarte frecvente (≥ 1/10);
Frecvente (≥ 1/100 și <1/10);
Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100);
Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000);
Foarte rare (<1/10 000);
Cu frecvenţă necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacţii adverse	**Adulţi** cu vârsta de 18 ani şi peste	**Copii şi adolescenţi** cu vârsta sub 18 ani
	Frecvenţa	**Frecvenţa**
Tulburări hematologice şi limfatice		
Limfadenopatie	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Reacţii de hipersensibilitate (de ex. erupţie cutanată, urticarie, prurit)	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente
Reacţii anafilactice şi angioedem	Cu frecvenţă necunoscută	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie		
Scăderea apetitului	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Ameţeli/Vertij	Mai puţin frecvente	-
Iritabilitate (numai la sugari/copii mici)	-	Foarte frecvente
Somnolenţă (numai la sugari/copii mici)	-	Foarte frecvente
Insomnie (numai la sugari/copii mici)	-	Frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare		
Hipoacuzie bruscă care poate persista	Cu frecvenţă necunoscută	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		
Dispnee	Rare	-
Tulburări gastro-intestinale		
Greaţă	Mai puţin frecvente	-
Dureri abdominale	Mai puţin frecvente	Mai puţin frecvente
Diaree	Mai puţin frecvente	-
Vărsături	-	Mai puţin frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		

Reacţii adverse	**Adulţi** cu vârsta de 18 ani şi peste	**Copii şi adolescenţi** cu vârsta sub 18 ani
	Frecvența	**Frecvența**
Mialgie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Artralgie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și reacții la nivelul locului de administrare		
Durere la locul injectării	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Eritem la locul injectării	Frecvente	Frecvente
Prurit la locul injectării	Frecvente	-
Tumefacţie la locul injectării	Frecvente	Frecvente
Induraţie la locul injectării	Frecvente	-
Stare generală de rău	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Simptome asemănătoare gripei (sindrom pseudo-gripal)	Frecvente	-
Pirexie	Frecvente	Frecvente
Astenie	Mai puțin frecvente	-
Frisoane	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Plâns inconsolabil (numai la sugari/copii mici)	-	Foarte frecvente

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a semnalat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică*:* Vaccin antirabic inactivat, codul ATC: J07BG01

Mecanism de acțiune
Protecția după vaccinare este asigurată de inducerea anticorpilor neutralizanți antirabici.
Au fost efectuate studii clinice pentru a evalua imunogenitatea vaccinului atât în profilaxia pre-expunere cât și în cea post-expunere. Un titru de anticorpi neutralizanți împotriva rabiei ≥ 0,5 UI/ml este considerat a conferi protecţie.

Profilaxia pre-expunere
În studiile clinice care au evaluat o schemă de vaccinare de 3 doze (Z0, Z7, Z28 (sau Z21)) atât la adulți cât și la copii, toți subiecții au atins un răspuns imun adecvat cu titruri de anticorpi neutralizanţi ≥ 0,5 UI/ml la două săptămâni după sfârșitul primei serii de vaccinare.
Urmărirea timp de zece ani la 49 de pacienţi care au primit vaccinul conform schemei de vaccinare de 3 doze (Z0, Z7, Z28), urmată de o doză de rapel la 1 an, a arătat persistența răspunsului imun timp de până la 10 ani la 96,9% dintre subiecții vaccinați.

Schema de vaccinare pre-expunere de o săptămână pe cale i.m. (o doză de 0,5 ml la Z0 și o doză de 0,5 ml la Z7) a fost evaluată într-un studiu (VAJ00001) efectuat la 75 de subiecți (inclusiv 35 de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani).
La Z21, 98,6% din subiecții vaccinaţi au atins un titru de anticorpi serici ≥ 0,5 UI/ml.
Un an mai târziu, în urma unei profilaxii post-expunere (PEP) simulate cu două doze de 0,5 ml injectate la 3 zile distanță (la Z0 și ZD3) pe cale i.m., a fost demonstrat un răspuns anamnestic ridicat și rapid la toți subiecții din Z7 (7 zile după prima doză de PEP) .
În alte 5 studii complementare efectuate cu Verorab la un total de 392 de subiecți în contextul unei evaluări a schemei convenţionale cu 3 doze (la Z0, Z7, Z21 sau Z28) pe cale i.m., toți subiecții au atins un titru de anticorpi serici ≥ 0,5 UI/ml, la Z21 sau Z28, după cele 2 doze (la Z0 și Z7), chiar înainte de injectarea celei de-a treia doze.
Schema de vaccinare pre-expunere de o săptămână pe cale intradermică (două doze de 0,1 ml la Z0 și două doze de 0,1 ml la Z7) a fost evaluată într-un studiu efectuat la 75 de subiecți (inclusiv 36 de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani).
La Z21, 97,2% din subiecți au atins un titru de anticorpi serici ≥ 0,5 UI/ml.
Un an mai târziu, în urma unei PEP simulate cu două doze de 0,1 ml injectate la 3 zile distanță (la Z0 și Z3) pe cale i.d., a fost demonstrat un răspuns anamnestic ridicat și rapid la toți subiecții din Z7, cu excepția unui subiect care a rămas seronegativ în orice moment în ciuda finalizării tuturor vaccinărilor din studiu.
Într-un alt studiu complementar efectuat la 430 de subiecți care au primit o doză de 0,1 ml de Verorab la Z0 și o doză de 0,1 ml la Z7 pe cale i.d., 99,1% din subiecți au atins un titru de anticorpi serici ≥ 0,5 UI/ml la Z21.

Profilaxia post-expunere
În studiile clinice care au evaluat schema de vaccinare Essen cu 5 doze (Z0, Z3, Z7, Z14, Z28) și schema Zagreb cu 4 doze (2 doze la Z0, apoi 1 doză la Z7 și 1 doză la Z21) la adulți și copii, VERORAB a indus titruri adecvate de anticorpi neutralizanți (≥ 0,5 UI/ml) la aproape toți subiecții la Z14 și la toți subiecții la Z28.
Când sunt administrate imunoglobuline antirabice umane (HRIG) sau cabaline (ERIG) în același timp cu vaccinul rabic, pot fi observate scăderi uşoare ale titrului mediu al anticorpilor neutralizanți, din cauza interferenței imunitare.
Eficacitatea VERORAB a fost evaluată la 44 de subiecți adulți mușcați de animale cu rabie confirmată. Subiecții au primit vaccinul conform schemei de vaccinare Essen cu 5 doze (Z0, Z3, Z7, Z14 și Z28 pe cale intramusculară) și imunoglobuline, dacă este cazul. Niciunul dintre acești subiecți nu a dezvoltat rabie la 3 ani după vaccinare.

Copii şi adolescenţi
Nu există nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește imunogenitatea vaccinului la copii şi adolescenţi în comparație cu adulții.

În studiul (VAJ00001) care evaluează schema pre-expunere de o săptămână pe cale intradermică (două doze de 0,1 ml de VERORAB la Z0 și două doze de 0,1 ml la Z7) sau pe cale i.m. (o doză de 0,5 ml de VERORAB la Z0 și o doză de 0,5 ml la Z7) la 71 de copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, toți copiii au atins un titru de anticorpi serici ≥ 0,5 UI/ml la Z21.
Un an mai târziu, în urma unei PEP simulate cu două doze injectate la interval de 3 zile (la Z0 și Z3) pe cale i.m. sau i.d., a fost demonstrat un răspuns anamnestic ridicat și rapid la toți subiecții din Z7.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile de toxicitate la animale (toxicitate acută, subacută și cronică) nu arată efecte toxice sau toxicitate a organelor.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pulbere*:
Maltoză
Albumină umană soluție 20%
Mediu bazic Eagle: amestec de săruri minerale (inclusiv potasiu), vitamine, dextroză și aminoacizi (inclusiv L-fenilalanină)
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului
*Compoziția pulberii înainte de etapa de liofilizare.

Solvent:
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilităţi

Imunoglobulinele şi vaccinurile rabice nu trebuie combinate niciodată în aceeaşi seringă sau injectate în acelaşi loc.
VERORAB nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau alte vaccinuri.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani
După prima deschidere/reconstituire:
- Pentru calea intramusculară: vaccinul trebuie utilizat imediat.
- Pentru calea intradermică: stabilitatea fizico-chimică după reconstituirea vaccinului a fost demonstrată timp de 6 ore la 25°C, protejat de lumină. Din punct de vedere microbiologic, vaccinul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare și utilizare (vezi pct. 6.6) constituie responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2ºC - 8ºC (în frigider).
A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină.
Pentru condiţiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pulbere în flacon (din sticlă tip I) prevăzut cu dop (din clorobutil) și 0,5 ml solvent în seringă preumplută (din sticlă tip I) cu piston cu dop (din clorobutil sau bromobutil), prevăzută cu ac atașat, sau în fiolă din sticlă incoloră.

Este disponibil în:
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, cu pulbere și o seringă preumplută din sticlă incoloră, prevăzută cu ac atașat, cu 0,5 ml solvent.
Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră, cu pulbere și 5 fiole din sticlă incoloră a 0,5 ml solvent.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, cu pulbere și 10 fiole din sticlă incoloră a 0,5 ml solvent.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, cu pulbere și 10 seringi preumplute din sticlă incoloră, prevăzute cu ac atașat, a 0,5 ml solvent.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Seringi preumplute
- Instrucțiuni de utilizare:
- Îndepărtați sigiliul flaconului cu pulbere liofilizată.
- Înșurubați pistonul la seringă, dacă este prevăzut separat.
- Atașați acul pentru reconstituire la seringă (pentru seringa fără ac atașat).
- Injectați solventul în flaconul cu pulbere liofilizată.
- Agitați ușor flaconul până se obține o suspensie omogenă a pulberii. Vaccinul reconstituit trebuie să fie limpede, omogen și să nu conțină particule.
- Pentru seringa cu ac atașat
    - Îndepărtați și aruncați seringa folosită pentru reconstituirea vaccinului.
    - Utilizați o seringă nouă cu un ac nou pentru a extrage vaccinul reconstituit.
- Pentru seringa fără ac atașat
    - Extrageți suspensia folosind o seringă.
- Înlocuiți acul folosit pentru a extrage vaccinul reconstituit cu un ac nou pentru injecția intramusculară sau intradermică. Lungimea acului utilizat pentru administrarea vaccinului trebuie adaptată pacientului.

Fiole
Instrucțiuni de utilizare:
- Îndepărtați sigiliul flaconului cu pulbere liofilizată.
- Rupeți partea superioară a fiolei. Se prepară solventul cu o seringă.
- Injectați solventul în flaconul cu pulbere liofilizată.
- Agitați ușor flaconul până se obține o suspensie omogenă.
- Vaccinul reconstituit trebuie să fie limpede, omogen și să nu conțină particule.
- Extrageți suspensia folosind o seringă.
- Înlocuiți acul folosit pentru a extrage vaccinul reconstituit cu un ac nou pentru injecție intramusculară sau intradermică. Lungimea acului utilizat pentru administrarea vaccinului trebuie adaptată pacientului.

Dacă VERORAB este utilizat pe cale intramusculară, după reconstituire, vaccinul trebuie utilizat imediat.
Dacă VERORAB este utilizat pe cale intradermică, vaccinul poate fi utilizat până la 6 ore după reconstituire, cu condiția să fie păstrat la o temperatură de cel mult 25°C și protejat de lumină. După reconstituirea cu 0,5 ml de solvent, folosind tehnica aseptică, o doză de 0,1 ml de vaccin trebuie extrasă din flacon. Restul poate fi folosit pentru alt pacient. Înainte de fiecare extragere, agitați ușor flaconul până când se obține o suspensie omogenă. Trebuie folosite un ac și o seringă sterile noi pentru a retrage și a administra fiecare doză de vaccin pentru fiecare pacient, pentru a evita o infecție încrucișată. Vaccinul neutilizat trebuie aruncat după 6 ore.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

5310/2013/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei - Ianuarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România: http://www.anm.ro