

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VERORAB prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Virus rabiei inactivatum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička, po rekonstituci 0,5 ml rozpouštědla, obsahuje:
virus rabiei inactivatum^a, kmen WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M ...3,25 IU^b
^a připravený ve Vero buňkách
^b množství měřeno pomocí ELISA testu porovnáním s mezinárodním standardem

Pomocné látky se známým účinkem:

Fenylalanin.....4,1 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Před rekonstitucí je prášek bílý a homogenní
Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

VERORAB je indikován k preexpoziční a postexpoziční profylaxi vztekliny ve všech věkových skupinách (viz body 4.2 a 5.1).

VERORAB musí být používán v souladu s oficiálními národními doporučeními.

Preexpoziční profylaxe vztekliny

Preexpoziční očkování má být nabídnuto osobám ve vysokém riziku nákazy virem vztekliny. Všechny osoby v trvalém riziku, jako jsou osoby v laboratořích pracující s virem vztekliny při diagnostice, výzkumu a výrobě, mají být očkovány. Imunitní odpověď má být udržována posilovacími dávkami a kontrolována sérologickým vyšetřením (viz bod 4.2).

Očkování se též doporučuje u následujících osob ve zvýšeném riziku expozice virem vztekliny:

- veterináři a jejich pomocníci, osoby pečující o zvířata (včetně těch, kteří manipulují s netopýry), hajní a preparátoři zvěře.

- osoby, které jsou v kontaktu s druhy zvířat potenciálně přenášejícími virus vztekliny (jako např. pes, kočka, skunk, mýval, netopýr).
- dospělí a děti žijící nebo cestující do endemických oblastí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Intramuskulární (i.m.) podání: doporučená dávka je 0,5 ml rekonstituované vakcíny.

Intradermální (i.d.) podání: doporučená dávka je 0,1 ml rekonstituované vakcíny v každém místě vpichu injekce.

VERORAB může být podán dětem i dospělým, používá se stejné dávkování.

Preexpoziční profylaxe

Pro preexpoziční imunizaci mohou být imunokompetentní jedinci očkováni podle jednoho z očkovacích schémat uvedených v tabulce 1 a podle oficiálních národních doporučení, pokud jsou k dispozici:

Tabulka 1: Preexpoziční vakcinační schémata

	D0	D7	D21 nebo D28
Intramuskulární podání (0,5 ml na dávku)			
Konvenční režim i.m. podání – 0,5 ml	1 dávka	1 dávka	1 dávka
Týdenní režim ^a i.m. podání – 0,5 ml	1 dávka	1 dávka	
Intradermální podání (0,1 ml na dávku)			
Týdenní režim ^a i.d. podání – 0,1 ml	2 dávky ^b	2 dávky ^b	

a – Tento režim se nesmí používat u jedinců s oslabenou imunitou (viz část „Zvláštní populace – imunokompromitovaní pacienti“).

b - Jedna injekce do každé paže (u dospělých a dětí) nebo do každého anterolaterálního stehna (kojenci a batolata)

Navíc mohou být indikovány posilovací (booster) dávky podle oficiálních národních doporučení.

VERORAB může být podán jako posilovací dávka po základním očkování vakcínou proti vzteklině připravenou na buněčných kulturách (vakcína proti vzteklině připravená na Vero buňkách nebo na lidských diploidních buňkách (HDCV)).

Postexpoziční profylaxe

Postexpoziční profylaxe by měla být zahájena co nejdříve po podezření na expozici vzteklině a má zahrnovat řádné ošetření rány, vakcinaci a RIG léčbu, pokud je to potřeba.

Ve všech případech musí být okamžitě nebo co nejdříve po expozici řádně ošetřena rána (důkladné propláchnutí a omytí všech ran způsobených kousnutím a škrábanců mýdlem nebo detergentem a velkým množstvím vody a/nebo virucidními látkami). To musí být provedeno před podáním vakcíny proti vzteklině nebo imunoglobulinu proti vzteklině, pokud jsou indikovány.

Podávání vakcíny proti vzteklině musí být prováděno striktně v souladu s kategorií expozice, imunitním stavem pacienta a statusem vztekliny u zvířete (podle oficiálních národních doporučení, viz tabulka 2 pro WHO doporučení).

Postexpoziční profylaxe musí být prováděna pod lékařským dohledem. Postexpoziční profylaxe musí být v souladu s oficiálním národním doporučením provedena v antirabickém centru, je-li to relevantní.

Pokud je to nezbytné, léčba může být doplněna o podání profylaktické dávky vakcíny proti tetanu, a/nebo o antibiotickou terapii, aby se zabránilo rozvoji dalších infekčních onemocnění mimo vztekliny.

Tabulka č. 2: Kategorie závažnosti expozice podle WHO

Kategorie expozice	Typ expozice domácím nebo divokým zvířetem, u kterého existuje podezření nebo je potvrzeno, že má vzteklinu nebo zvíře není k dispozici pro testování	Doporučená postexpoziční profylaxe
I	Dotek nebo krmení zvířat Olíznutí neporušené kůže (žádná expozice)	Žádná, pokud jsou k dispozici spolehlivé anamnestické údaje ^a
II	Kousnutí odhalené kůže, malá škrábnutí nebo oděrky bez krváčení (expozice)	Aplikujte okamžitě vakcínu. Zastavte léčbu, pokud zvíře zůstává zdravé po dobu pozorování 10 dnů ^b nebo je spolehlivou laboratoří za použití vhodných diagnostických technik prokázáno, že je negativní na vzteklinu. Považujte za kategorii III, pokud se jedná o expozici netopýrům.
III	Jednotlivá nebo mnohočetná transdermální ^c kousnutí nebo škrábance, kontaminace sliznice nebo kůže poraněná slinami od olizování zvířat, expozice v důsledku přímého kontaktu s netopýry. (závažná expozice)	Aplikujte okamžitě vakcínu proti vzteklině a imunoglobulin proti vzteklině, nejlépe co nejdříve po zahájení postexpoziční profylaxe. Imunoglobulin proti vzteklině lze aplikovat až 7 dní po podání první dávky vakcíny. Zastavte léčbu, pokud zvíře zůstává zdravé po dobu pozorování 10 dnů nebo je spolehlivou laboratoří za použití vhodných diagnostických technik prokázáno, že je negativní na vzteklinu.

^a Pokud je sledován zjevně zdravý pes nebo kočka v nebo z oblasti s nízkým rizikem, může dojít ke zpoždění léčby.

^b Toto období pozorování se vztahuje pouze na psy a kočky. S výjimkou ohrožených druhů by měla být další domácí a divoká zvířata podezřelá ze vztekliny usmrcena a jejich tkáně vyšetřeny na přítomnost antigenu vztekliny vhodnými laboratorními technikami.

^c Kousnutí zejména na hlavě, krku, obličeji, rukou a genitáliích jsou expozicí kategorie III kvůli bohaté inervaci těchto oblastí.

Tabulka č. 3: Postup v závislosti na stavu zvířete

Okolnosti	Postup pro		Poznámky
	Zvíře	pacienta	
Nedostupné zvíře Bez ohledu na riziko nákazy		Převoz do antirabického centra k léčbě	Léčba ^(b) má být vždy dokončena
Mrtvé zvíře Bez ohledu na riziko nákazy	Poslat vzorky k odběru mozkové tkáně do certifikované laboratoře na analýzu	Převoz do antirabického centra k léčbě	Léčba ^(b) je přerušena, pokud je laboratorní analýza negativní, v ostatních případech dokončena
Živé zvíře Nepředpokládané riziko nákazy	Umístit zvíře pod veterinární dohled ^(a)	Odložení léčby vztekliny	Léčba ^(b) je přizpůsobena výsledkům klinického veterinárního vyšetření
Možné riziko nákazy	Umístit zvíře pod veterinární dohled ^(a)	Převoz do antirabického centra k léčbě	Léčba ^(b) je přerušena, pokud klinické veterinární vyšetření vyvrátí prvotní podezření, v ostatních případech dokončena

^{a)} Veterinární dohled většinou zahrnuje 3 certifikáty v den D0, D7 a D14, prokazující absenci příznaků vztekliny. V souladu s doporučením WHO je minimální doba pro veterinární dohled pro psy a kočky 10 dnů. Jednotlivé země se řídí lokálním doporučením v závislosti na riziku výskytu vztekliny.

^{b)} Léčba je doporučena v závislosti na závažnosti zranění: viz tabulka 2.

Postexpoziční očkování musí být provedeno pod lékařským dohledem, v antirabickém centru a co nejdříve po expozici.

Postexpoziční profylaxe plně neimunizovaných osob

- režim Essen – vakcína musí být podána intramuskulárně v den 0, 3, 7, 14 a 28 (5 injekcí po 0,5 ml).

nebo

- režim Zagreb (schéma 2 - 1 - 1) – vakcína musí být podána intramuskulárně: v den 0 jedna dávka do oblasti pravého deltového svalu a jedna dávka do oblasti levého deltového svalu. Následně jedna dávka do oblasti deltového svalu v den 7 a v den 21 (4 injekce po 0,5 ml). U malých dětí by měla být vakcína podávána do anterolaterální oblasti stehenního svalu.

Očkování nesmí být přerušeno, dokud není po posouzení veterinárním lékařem (dozorem nad zvířetem a/nebo laboratorní analýzou) deklarováno, že zvíře nemá vzteklinu.

Pro expozici kategorie III (viz tabulka 2) by měl být imunoglobulin proti vzteklině podáván společně s vakcínou. V takovém případě by měla být vakcína podána pokud možno kontralaterálně.

Pro více informací si, prosím, přečtěte příbalovou informaci použitého imunoglobulinu proti vzteklině.

Postexpoziční profylaxe plně imunizovaných osob

Podle doporučení WHO jsou plně imunizovanými jedinci pacienti, kteří mohou zdokumentovat předchozí kompletní PrEP (preexpoziční profylaxi) nebo PEP (postexpoziční profylaxi), a lidé, kteří přerušili sérii PEP po nejméně dvou dávkách vakcíny proti vzteklině připravené na buněčné kultuře.

Plně imunizovaní jedinci by měli dostat jednu dávku vakcíny intramuskulárně ve dni 0 a ve dni 3. Imunoglobulin proti vzteklině není indikován plně imunizovaným jedincům.

Zvláštní populace – imunokompromitovaní pacienti

- Preexpoziční profylaxe

U imunokompromitovaných pacientů má být použit konvenční 3-dávkový režim (zmíněný v části „Preexpoziční profylaxe“) a sérologické vyšetření neutralizačních protilátek provedeno za 2 - 4 týdny po poslední dávce, aby se vyhodnotila možná potřeba další dávky vakcíny.

- Postexpoziční profylaxe

U imunokompromitovaných pacientů musí být podáno pouze úplné vakcinační schéma (uvedené v části „Postexpoziční profylaxe plně neimunizovaných osob“). Imunoglobulin proti vzteklině musí být podáván společně s vakcínou pro expozice kategorie II a III (viz tabulka 2).

Pediatrická populace

Pediatrickí jedinci by měli dostávat stejnou dávku jako dospělí (0,5 ml intramuskulární cestou nebo 0,1 ml intradermální cestou).

Způsob podání

- Intramuskulární podání (i.m.)

Vakcína se podává do anterolaterální oblasti stehenního svalu u kojenců a malých dětí a do deltového svalu u starších dětí a dospělých.

- Intradermální podání (i.d.)

Vakcína se aplikuje přednostně do horní části paže nebo předloktí.

Nepodávejte do gluteální oblasti.

Nepodávejte intravaskulárně.

Opatření, která je potřeba učinit před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Preexpoziční očkování

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Hypersenzitivita na polymyxin B, streptomycin nebo neomycin nebo jakékoliv antibiotikum této skupiny.

Hypersenzitivita na předchozí podání vakcíny se stejným složením.

Očkování: očkování má být odloženo při horečce nebo akutním onemocnění.

Postexpoziční očkování

Protože prokázaná infekce vzteklinou je vždy smrtelná, nejsou žádné kontraindikace postexpozičního očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Stejně jako všechny vakcíny, VERORAB nemusí ochránit 100 % očkovaných osob.

Opatrnosti je zapotřebí při podání osobám se známou hypersenzitivitou na polymyxin B, streptomycin, neomycin (které se mohou ve vakcíně vyskytovat ve stopovém množství) nebo na jakémkoliv antibiotikum této skupiny.

Opatření pro použití

Doporučené schéma pro očkování má být pečlivě dodržováno.

Pokud je vakcína podána osobám se známým imunodeficitem z důvodu imunosupresivního onemocnění nebo souběžné imunosupresivní léčby (např. kortikosteroidy), má být sérologický test proveden za 2 až 4 týdny po očkování (Viz bod 4.2).

Nepodávejte intravaskulárně. Před podáním injekce se ujistěte, že jehla nepronikla cévní stěnou. Nepodávejte subkutánně. Neaplikujte VERORAB do hýžd'ového svalu, protože při aplikaci vakcíny do tohoto místa byly pozorovány nižší hladiny neutralizačních protilátek.

Podobně jako u všech injekčně podávaných vakcín je doporučováno mít vždy okamžitě k dispozici odpovídající terapii pro případ rozvoje anafylaktické reakce po očkování, především pak u postexpozičního očkování osob se známou hypersenzitivitou na polymyxin B, streptomycin, neomycin nebo jakémkoliv antibiotikum této skupiny.

Po jakémkoliv injekci nebo i před ní se mohou vyskytnout reakce spojené s úzkostí, včetně vazovagálních reakcí (synkopa), hyperventilace nebo reakce spojené se stresem, jako psychogenní odpověď na injekční stříkačku s jehlou. Tyto reakce mohou být doprovázeny neurologickými příznaky, jako je přechodná porucha zraku a parestzie. Je důležité, aby byla zavedena opatření k zabránění poranění při mdlobě.

Stejně jako všechny injekční vakcíny se musí VERORAB podávat s opatrností u osob s trombocytopenií nebo poruchou srážlivosti krve, protože u těchto osob může intramuskulární podání způsobit krvácení.

Pediatrická populace

Je třeba zvážit případné riziko apnoe a potřebu monitorování dechu po dobu 48-72 hodin po aplikaci základního očkování u nedonošených dětí (narozené ≤ 28 . týdnem těhotenství) a především u novorozenců s nevyzrálostí dýchacího ústrojí v anamnéze.

Předplněné injekční stříkačky bez připojené jehly

Víčka předplněných injekčních stříkaček bez připojené jehly obsahují derivát latexu, který může u jedinců citlivých na latex vyvolat závažné alergické reakce.

VERORAB obsahuje fenylalanin, draslík a sodík.

- VERORAB obsahuje 4,1 mikrogramů fenylalaninu v jedné 0,5 ml dávce, což odpovídá 0,068 mikrogramu/kg pro člověka o hmotnosti 60 kg. Fenylalanin může být škodlivý u lidí s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.
- VERORAB obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku a méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“ a „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunosupresivní léčba, včetně dlouhodobé systémové léčby kortikosteroidy, může ovlivnit tvorbu protilátek a vést k selhání očkování. Doporučuje se proto provést sérologický test 2 až 4 týdny po poslední injekci (viz také bod 4.2).

VERORAB může být podáván současně do dvou odlišných míst vpichu, s vakcínou proti tyfovému polysacharidu Vi.

V případě souběžného podávání s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem, včetně imunoglobulinů proti vzteklině, musí být použita oddělená místa vpichu a samostatné stříkačky.

Protože imunoglobulin proti vzteklině interferuje s vývojem imunitní odpovědi na vakcínu, je nutno přísně dodržovat doporučení pro podávání imunoglobulinu proti vzteklině.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jedna studie reprodukční a vývojové toxicity provedená na zvířatech, provedená s jinou inaktivovanou vakcínou proti vzteklině připravenou na VERO buňkách, neodhalila žádné škodlivé účinky na samičí fertilitu a na prenatální nebo postnatální vývoj plodu.

Klinické zkušenosti s použitím vakcíny u omezeného počtu těhotných žen (inaktivovaný kmen WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M) neodhalil žádné specifické malformační nebo fetotoxické účinky.

S ohledem na závažnost onemocnění v případě vysokého rizika kontaminace má být provedeno očkování v těhotenství v souladu s běžným očkovacím schématem.

Kojení

VERORAB lze během kojení podávat.

Fertilita

VERORAB nebyl hodnocen z hlediska poškození mužské nebo ženské plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

VERORAB má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po očkování byly často hlášeny závratě (viz bod 4.8). Ty mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích dostalo více než 13 000 subjektů, včetně přibližně 1 000 dětí a dospívajících mladších 18 let, alespoň jednu dávku vakcíny VERORAB.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírné intenzity a objevily se do 3 dnů po očkování. Většina reakcí odezněla spontánně během 1 až 3 dnů od nástupu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve všech věkových skupinách (s výjimkou kojenců/batolat mladších 24 měsíců) byly bolest hlavy, malátnost, myalgie a bolest v místě injekce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Informace o nežádoucích účincích jsou odvozeny z klinických studií a celosvětových zkušeností po uvedení přípravku na trh. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti s použitím následujícího hodnocení frekvence CIOMS:

- Velmi časté $\geq 10\%$;
- Časté ≥ 1 a $< 10\%$;
- Méně časté $\geq 0,1$ a $< 1\%$;
- Vzácné $\geq 0,01$ a $< 0,1\%$;
- Velmi vzácné $< 0,01\%$;
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky	Dospělí 18 let a starší	Pediatrická populace mladší 18 let
Poruchy krve a lymfatického systému		
Lymfadenopatie	Časté	Časté
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, kopřivka, pruritus)	Méně časté	Méně časté
Anafylaktické reakce a angioedém	Není známo	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy		
Snížená chuť k jídlu	Méně časté	Méně časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté
Závrať/vertigo	Méně časté	-
Podrážděnost (pouze u kojenců / batolat)	-	Velmi časté
Somnolence (pouze u kojenců / batolat)	-	Velmi časté
Insomnie (pouze u kojenců / batolat)	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu		
Náhlá ztráta sluchu, která může přetrvávat	Není známo	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Dyspnoe	Vzácné	-
Gastrointestinální poruchy		
Nauzea	Méně časté	-

Nežádoucí účinky	Dospělí 18 let a starší	Pediatrická populace mladší 18 let
Bolest břicha	Méně časté	Méně časté
Průjem	Méně časté	-
Zvracení	-	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Myalgie	Velmi časté	Velmi časté
Artralgie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Bolest v místě injekce	Velmi časté	Velmi časté
Erytém v místě injekce	Časté	Časté
Pruritus v místě injekce	Časté	-
Zduření v místě injekce	Časté	Časté
Indurace v místě injekce	Časté	-
Malátnost	Velmi časté	Velmi časté
Příznaky podobné chřipce	Časté	-
Pyrexie	Časté	Časté
Astenie	Méně časté	-
Třesavka	Méně časté	Méně časté
Neužitelný pláč (pouze u kojenců / batolat)	-	Velmi časté

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 adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou známy případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vzteklnina, inaktivovaný celý virus

ATC kód: J07BG01

Mechanismus účinku

Ochrana po očkování je zajištěna indukci protilátek neutralizujících virus vztekliny (RNA).

Byly provedeny klinické studie s cílem posoudit imunogenitu vakcíny jak v situacích před expozicí, tak po expozici. Má se za to, že titr neutralizačních protilátek proti vzteklině $\geq 0,5$ IU/ml poskytuje ochranu.

Preexpoziční profylaxe

V klinických studiích hodnotících režim 3 dávek (D0, D7, D28 (nebo D21) u dospělých i dětí dosáhly všechny subjekty adekvátní imunitní odpovědi s titry sérových neutralizačních protilátek $\geq 0,5$ IU/ml do D14 po konci základního očkování.

Desetileté sledování u 49 pacientů, kteří dostali režim 3 dávek (D0, D7, D28), s následnou posilovací dávkou po 1 roce, ukázalo přetrvávání imunitní odpovědi s titry neutralizačních protilátek až po dobu 10 let u 96,9 % vakcín.

Týdenní preexpoziční schéma i.m. cestou (jedna 0,5ml dávka v D0 a jedna 0,5ml dávka v D7) bylo hodnoceno v jedné studii (VAJ00001) u 75 subjektů (včetně 35 dětí ve věku od 2 do 17 let).

V D21 dosáhlo 98,6 % subjektů titru sérových protilátek $\geq 0,5$ IU/ml.

O rok později, po simulované PEP se dvěma 0,5ml dávkami podanými s odstupem 3 dnů (v D0 a D3) IM cestou, byla prokázána vysoká a rychlá anamnestická odpověď u všech subjektů od D7 (7 dní po 1. dávce PEP) .

V 5 dalších podpůrných studiích provedených s vakcínou VERORAB u celkem 392 subjektů v kontextu hodnocení konvenčního 3-dávkového režimu (v D0, D7, D21 nebo D28) IM cestou dosáhli všichni jedinci titru sérových protilátek $\geq 0,5$ IU/ml, v D21 nebo D28, po 2 dávkách (v D0 a D7), těsně před injekcí třetí dávky.

Týdenní preexpoziční schéma intradermální cestou (dvě 0,1ml dávky v D0 a dvě 0,1ml dávky v D7) bylo hodnoceno v jedné studii u 75 subjektů (včetně 36 dětí ve věku od 2 do 17 let).

V D21 dosáhlo 97,2 % subjektů titru sérových protilátek $\geq 0,5$ IU/ml.

O rok později, po simulované PEP se dvěma 0,1ml dávkami podanými s odstupem 3 dnů (v D0 a D3) ID cestou, byla prokázána vysoká a rychlá anamnestická odpověď u všech subjektů od D7, kromě jednoho subjektu, který zůstal séronegativní v každém z časových bodů navzdory dokončení všech hodnocených vakcinací.

V další podpůrné studii provedené u 430 subjektů, které dostaly jednu 0,1ml dávku vakcíny VERORAB v D0 a jednu 0,1ml dávku v D7 ID cestou, dosáhlo 99,1 % subjektů titru sérových protilátek $\geq 0,5$ IU/ml v D21.

Postexpoziční profylaxe

V klinických studiích u dětí i dospělých hodnotících režim 5 dávek Essen (D0, D3, D7, D14 a D28) a režim 4 dávek Zagreb (2 dávky v D0, poté 1 dávka v D7 a D21) vyvolal VERORAB adekvátní titry neutralizačních protilátek ($\geq 0,5$ IU/ml) téměř u všech subjektů do D14 a u všech do D28.

Kvůli imunitní interferenci může být pozorován mírně nižší průměrný titr neutralizačních protilátek, pokud je současně s vakcínou proti vzteklině podán lidský imunoglobulin proti vzteklině (HRIG) anebo koňský imunoglobulin proti vzteklině /ERIG) .

Účinnost vakcíny VERORAB byla hodnocena u 44 dospělých subjektů kousnutých zvířaty s potvrzenou vzteklinou. Tyto subjekty dostaly vakcínu podle 5dávkového režimu Essen (D0,

D3, D7, D14 a D28 IM cestou) a podle potřeby imunoglobulin. U žádného z těchto subjektů se nevyvinulo onemocnění vzteklinou 3 roky po očkování.

Pediatrická populace

Neexistuje klinicky významný rozdíl v imunogenitě vakcíny u pediatrické populace ve srovnání s dospělými.

Ve studii (VAJ00001) hodnotící týdenní preexpoziční schéma intradermální cestou (dvě 0,1ml dávky vakcíny VERORAB v D0 a dvě 0,1ml dávky v D7) nebo i.m. cestou (jedna 0,5ml dávka vakcíny VERORAB v D0 a jedna 0,5ml dávka v D7) u 71 dětí ve věku 2 až 17 let dosáhly všechny děti titru sérových protilátek $\geq 0,5$ IU/ml v D21.

O rok později, po simulované PEP se dvěma dávkami podanými s odstupem 3 dnů (v D0 a D3) i.m. nebo i.d. cestou, byla u všech subjektů od D7 prokázána vysoká a rychlá anamnestická odpověď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity na zvířatech (akutní, subakutní a chronická toxicita) neodhalily žádný toxický účinek v cílových orgánech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek*:

Maltosa

20% roztok lidského albuminu

Základní živná půda Eagle: směs minerálních solí (včetně draslíku), vitaminů, dextrózy a aminokyselin (včetně L-fenylalaninu)

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH.

* složení prášku před vysušením hlubokým zmrazením.

Rozpouštědlo:

Chlorid sodný

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Imunoglobulin proti vzteklině a vakcína proti vzteklině nesmí být nikdy míseny ve stejné injekční stříkačce nebo podány do stejného místa.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky nebo vakcínami.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření/rekonstituci:

- Pro intramuskulární podání: přípravek musí být použit okamžitě.
- Pro intradermální podání: Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 25 °C, při ochraně před světlem. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání a použití (viz bod 6.6) jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutyl) a víčkem + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (chlorbutyl nebo brombutyl) s víčkem (brombutylová nebo styren-butadienová pryž) a s krytkou jehly (brombutylová nebo syntetická polyisoprenová pryž) – balení po 1 nebo 10 dávkách.
Víčka předplněných injekčních stříkaček bez připojené jehly obsahují derivát latexu.

nebo

Prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutyl) a víčkem + 0,5 ml rozpouštědla v ampuli (sklo třídy I) – balení po 5 dávkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněné injekční stříkačky

Pokyny pro manipulaci:

- Odstraňte uzávěr z injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem.
- Zašroubujte píst do stříkačky, je-li k dispozici samostatně.
- Připevněte rekonstituční jehlu ke stříkačce (pro injekční stříkačku bez připevněné jehly).
- Vstříkněte rozpouštědlo do injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem.
- Opatrně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se nedosáhne homogenní suspenze prášku.
- Rekonstituovaná vakcína má být čirá, homogenní a bez částic.
 - Pro stříkačku s připevněnou jehlou
 - o Vyjměte a zlikvidujte stříkačku, která byla použita pro rekonstituci vakcíny.
 - o K natáhnutí rekonstituované vakcíny použijte novou stříkačku s novou jehlou.
 - Pro stříkačku bez připevněné jehly
 - o Natáhněte suspenzi pomocí injekční stříkačky.
- Pro intramuskulární nebo intradermální aplikaci vyměňte jehlu použitou k natáhnutí rekonstituované vakcíny za novou jehlu. Délka jehly použité pro podání vakcíny by měla být přizpůsobena pacientovi.

Ampule

Pokyny pro manipulaci:

- Odstraňte uzávěr z injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem.
- Rozlomte horní část ampule. Injekční stříkačkou natáhněte rozpouštědlo.
- Vstříkněte rozpouštědlo do injekční lahvičky s lyofilizovaným práškem.
- Opatrně injekční lahvičkou otáčejte, dokud se nedosáhne homogenní suspenze prášku.
- Rekonstituovaná vakcína má být čirá, homogenní a bez částic.
- Natáhněte suspenzi pomocí injekční stříkačky.
- Pro intramuskulární nebo intradermální aplikaci vyměňte jehlu použitou k natáhnutí rekonstituované vakcíny za novou jehlu. Délka jehly použité pro podání vakcíny by měla být přizpůsobena pacientovi.

Pokud je vakcína VERORAB použita **intramuskulárně**, po rekonstituci musí být přípravek použit okamžitě.

Pokud je vakcína VERORAB použita **intradermálně**, lze vakcínu použít až 6 hodin po rekonstituci za předpokladu, že se uchovává při teplotě do 25 °C a je chráněna před světlem. Po rekonstituci s 0,5 ml rozpouštědla za použití aseptické techniky je třeba z injekční lahvičky natáhnout 0,1ml dávky vakcíny. Zbytek lze použít pro jiného pacienta. Před každým natažením dávky jemně zakružte injekční lahvičkou, dokud nezískáte homogenní suspenzi. K natažení a podání dávky vakcíny pro každého pacienta je třeba použít novou sterilní jehlu a injekční stříkačku, aby se zabránilo zkřížené infekci. Nepoužitá vakcína musí být zlikvidována po 6 hodinách.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SANOFI PASTEUR
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/123/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 1. 1990
Datum posledního prodloužení registrace: 15 .8. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 7. 2022