

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verorab, injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten
Rabiesrokote, inaktivoitu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 0,5 ml:lla liuotinta, 1 injektiopullo sisältää:

rabiesvirus^a, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M -kanta (inaktivoitu) 3,25 IU^b

^a Tuotettu VERO-soluissa

^b Määrä mitattu ELISA-määrittelyllä vertaamalla kansainväliseen standardiin

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Fenyylialaniini 4,1 mikrogrammaa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Verorab saattaa sisältää valmistusprosessissa käytettyjen polymeysiini B:n, streptomysiinin ja neomysiinin jäämiä (ks. kohta 4.3).

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten.

Ennen käyttökuuntoon saattamista kuiva-aine on väriltään tasaisen valkoista.

Liuotin on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verorab on tarkoitettu rabieksen eli vesikauhun ennaltaehkäisyyn ennen altistusta ja altistuksen jälkeen kaikissa ikäryhmissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Verorab-rokotetta on käytettävä virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos on 0,5 ml käyttökuuntoon saatettua rokotetta lihakseen (i.m.) (ennen altistusta tai altistuksen jälkeen) tai 0,1 ml käyttökuuntoon saatettua rokotetta ihon sisään (i.d.) (vain altistuksen jälkeen).

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Altistusta edeltävä perusrokotussarja koostuu kolmesta 0,5 ml:n Verorab-annoksesta, jotka annetaan lihakseen päivinä 0, 7 ja 28. Päivänä 28 annettavaksi suunniteltu annos voidaan tarvittaessa antaa päivänä 21.

Tehosteannokset määräytyvät altistusriskin ja rabiesvirusta neutraloivia vasta-aineita ($\geq 0,5$ IU/ml) arvioivien serologisten tutkimusten mukaan. Tehosteannoksena annetaan yksi 0,5 ml:n annos lihakseen.

Verorab voidaan antaa tehosteannoksena sellaisen peruserokotuksen jälkeen, jossa on käytetty soluviljelmärabiesrokotetta (VERO-soluissa valmistettua rabiesrokotetta tai ihmisen diploidisoluissa (HDCV) valmistettua rabiesrokotetta).

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy on aloitettava mahdollisimman pian epäillyn rabiesaltistuksen jälkeen. Haava on aina hoidettava asianmukaisesti (kaikkien puremien ja naarmujen huolellinen pesu saippualla tai puhdistusaineella ja runsaalla määrällä vettä ja/tai viruksia tappavalla aineella) joko välittömästi tai mahdollisimman pian altistuksen jälkeen. Haava on hoidettava ennen kuin potilaalle annetaan rokote tai rabiesimmunoglobuliineja, jos nämä ovat tarpeen.

Taulukko 1: WHO:n ohjeet altistuksen jälkeiseen ennaltaehkäisyyn altistuksen vakavuuden mukaan (sovelletaan paikallisten virallisten suositusten mukaisesti)

Altistusluokka	Altistustapa, kun kyseessä on koti- tai villieläin, jolla epäillään tai jolla on vahvistettu olevan rabies tai jota ei ole saatavilla tutkittavaksi	Suosittelava ennaltaehkäisy altistuksen jälkeen
I	Eläimen koskettaminen tai ruokkiminen Ehjän ihon nuolaisu (ei altistusta)	Ei suosituksia, jos tapauksesta on saatavilla luotettavat tiedot. ^(a)
II	Paljaan ihon näykkäisy Pienet verta vuotamattomat naarmut tai hankaumat (altistus)	Rabiesrokote annetaan välittömästi. Hoito keskeytetään, jos eläimen terveydentila on hyvä 10 päivän mittaisen tarkkailujakson ^(b) jälkeen tai jos asianmukaisilla laboratoriomenetelmillä tehty rabiestesti on negatiivinen. Hoidetaan luokan III mukaisesti, jos kyseessä on lepakoon liittyvä altistus.
III	Yksi tai useita ihon läpäisseitä puremia ^(c) tai naarmuja, rikkinäisen ihon nuolaisu tai limakalvojen sylkikontaminaatio (nuolaisut), altistus lepakoille (vakava altistus)	Annetaan välittömästi rabiesrokote ja rabiesimmunoglobuliinihoito, mieluiten mahdollisimman pian altistuksen jälkeisen ennaltaehkäisevän rokotussarjan aloittamisen jälkeen. Rabiesimmunoglobuliinihoito voidaan antaa injektiona 7 päivän kuluessa ensimmäisen rokoteannoksen antamisesta. Hoito keskeytetään, jos eläimen terveydentila on hyvä 10 päivän mittaisen tarkkailujakson ^(b) jälkeen tai jos asianmukaisilla laboratoriomenetelmillä tehty rabiestesti on negatiivinen.

^(a) Jos eläin on terveeltä vaikuttava koira tai kissa, joka elää pienen riskin alueella ja on eläinlääkärin seurannassa, hoitoa voidaan lykätä.

^(b) Tämä tarkkailujakso koskee vain kissoja ja koiria. Erittäin uhanalaisia ja uhanalaisia lajeja lukuun ottamatta koti- ja villieläimet, joilla epäillään olevan rabies, on lopetettava, ja niiden kudokset on tutkittava rabiesviruksen varalta asianmukaisilla laboratoriomenetelmillä.

^(c) Puremat – etenkin puremat päähän, kaulaan, kasvoihin, käsiin ja sukupuolielimiin – luokitellaan luokan III altistukseksi, koska nämä kehon osat ovat hyvin hermottuneita.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy ei-rokotetuilla henkilöillä

Ei-rokotetut henkilöt voidaan rokottaa lihakseen (i.m.) tai ihon sisään (i.d.) jonkin taulukossa 2 esitetyn rokotusohjelman mukaisesti.

Taulukko 2: Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy ei-rokotetuilla henkilöillä

	Päivä 0	Päivä 3	Päivä 7	Päivä 14	Päivä 21	Päivä 28
Anto lihakseen (0,5 ml/annos)						
Lihakseen, Essen-rokotusohjelma Lihakseen – 0,5 ml/annos	1 annos	1 annos	1 annos	1 annos		1 annos
Lihakseen, Zagreb-rokotusohjelma Lihakseen – 0,5 ml/annos	2 annosta ^(a)	-	1 annos	-	1 annos	-
Anto ihon sisään^(d) (0,1 ml/annos)						
Ihon sisään, Thaimaan Punaisen ristin (TRC) uusi rokotusohjelma Ihon sisään – 0,1 ml/annos	2 annosta ^(b)	2 annosta ^(b)	2 annosta ^(b)	-	-	2 annosta ^(b)
Ihon sisään, Institut Pasteur du Cambodge (IPC) -rokotusohjelma Ihon sisään – 0,1 ml/annos	2 annosta ^(b)	2 annosta ^(b)	2 annosta ^(b)	-	-	-
Ihon sisään, neljä injektiokohtaa käsittävä 1 viikon pituinen rokotusohjelma Ihon sisään – 0,1 ml/annos	4 annosta ^(c)	4 annosta ^(c)	4 annosta ^(c)	-	-	-

^(a) Yksi injektio lihakseen kummankin reiden anterolateraaliseen osaan (imeväisillä ja pikkulapsilla) tai kumpaankin hartialihakseen (vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla).

^(b) Annetaan injektiona kahteen eri kohtaan, mahdollisuuksien mukaan kehon vastakkaisille puolille.

^(c) Annetaan injektiona neljään eri kohtaan.

^(d) Ks. kohta 5.1.

Käytetystä rokotusohjelmasta riippumatta rokotuksia ei pidä keskeyttää, ellei todeta, että eläimellä ei ole rabiasta.

Luokan III altistuksen yhteydessä on annettava rabiesimmunoglobuliineja samanaikaisesti rokotteen kanssa (WHO-luokitus, ks. taulukko 1). Mahdollisuuksien mukaan jokainen rokoteannos on annettava kehon alueelle, joka on kaukana immunoglobuliinin antokohdista.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy aiemmin rokotetuilla henkilöillä

Virallisten suositusten mukaisesti tämä koskee henkilöitä, jotka ovat jo saaneet ennaltaehkäisevän rokotussarjan ennen altistusta tai altistuksen jälkeen tai jotka ovat keskeyttäneet altistuksen jälkeisen ennaltaehkäisevän rokotussarjan saatuaan vähintään kaksi annosta soluviljelmässä valmistettua rokotetta.

Aiemmin rokotetuille henkilöille annetaan 1 annos rokotetta (0,5 ml lihakseen tai 0,1 ml ihon sisään) päivänä 0 ja 1 annos päivänä 3. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa neljä 0,1 ml:n injektiota ihon sisään neljään eri kohtaan päivänä 0. Tässä tapauksessa rabiesimmunoglobuliinien käyttö ei ole aiheellista.

Immuunipuutteiset henkilöt

- Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Neutraloivat vasta-aineet on tutkittava verikokeilla 2–4 viikon kuluttua rokotuksesta, jotta voidaan arvioida lisärokoteannoksen mahdollinen tarve.

- Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Altistuksen jälkeen on annettava täysi rokotussarja. Jos kyseessä on luokan II tai III altistus, on aina annettava rabiesimmunoglobuliinihoito samanaikaisesti rokotteen kanssa (ks. taulukko 1).

Pediatriset potilaat

Lapsille annetaan sama annos kuin aikuisille eli 0,5 ml lihakseen (ennen altistusta tai altistuksen jälkeen) tai 0,1 ml ihon sisään (vain altistuksen jälkeen).

Antotapa

Altistusta edeltävässä ennaltaehkäisyssä rokotteen saa antaa vain lihakseen. Altistuksen jälkeisessä ennaltaehkäisyssä rokote voidaan antaa lihakseen tai ihon sisään.

- Anto lihakseen (i.m.)

Rokote annetaan imeväisillä ja pikkulapsilla reisilihaksen anterolateraaliseen osaan ja vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla hartialihakseen.

- Anto ihon sisään (i.d.)

Rokote annetaan mieluiten olkavarteen tai kyynärvarteen.

Älä anna injeksiota pakaroiden alueelle.

Älä anna injeksiota verisuoneen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, polimyksiini B:lle, streptomysiinille tai neomysiinille tai jollekin aiemmin annetulle saman ryhmän antibiootille tai jollekin samoja aineosia sisältävälle rokotteelle.

Jos rokotettavalla on kuumetta tai akuutti sairaus, rokotusta on lykättävä.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Altistuksen jälkeiselle rokotukselle ei ole vasta-aiheita, koska jos rabiesinfektio pääsee kehittymään, se johtaa aina kuolemaan.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Varoitukset

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin myöskään Verorab ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille henkilöille.

Käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos henkilöllä tiedetään olevan allergia polimyksiini B:lle, streptomysiinille tai neomysiinille (joita on rokotteessa jääminä) tai jollekin saman ryhmän antibiootille.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Injektioaikataulun suosituksia on noudatettava tarkasti.

Serologisten tutkimusten tarve (serokonversion arvioimiseksi) määräytyy virallisten suositusten mukaisesti.

Kun rokote annetaan henkilölle, jolla tiedetään olevan immuunipuutos, koska hänellä on immunosuppressiota aiheuttava sairaus tai hän saa samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa (kuten kortikosteroideja), 2–4 viikon kuluttua rokotuksesta on tehtävä verikoe, jolla varmistetaan suojaavan rokotusvasteen kehittyminen. Jos kyseessä on altistuksen jälkeinen rokotus, on annettava kaikki rokotusohjelman mukaiset rokotteet. Jos kyseessä on luokan II tai III altistus, on aina myös annettava rabiesimmunoglobuliineja samanaikaisesti rokotteen kanssa (ks. kohta 4.2).

Älä injisoi verisuoneen: varmista, ettei neula läpäise verisuonen seinämää.

Kuten kaikkien injektiona annettavien rokotteiden kohdalla, rokotteen antamisen jälkeen ilmenevän harvinaisen anafylaktisen reaktion varalta on oltava nopeasti saatavilla asianmukaista hoitoa ja valvontaa. Tämä koskee erityisesti altistuksen jälkeistä rokottamista henkilöillä, joiden tiedetään olevan yliherkkiä polymyksiini B:lle, streptomysiinille tai neomysiinille tai jollekin saman ryhmän antibiootille.

Kuten kaikkien injektiona annettavien rokotteiden kohdalla, on noudatettava varovaisuutta annettaessa Verorab-rokotetta henkilöille, joilla on trombosytopenia tai hyytymishäiriöitä, sillä lihakseen annettu injektio saattaa aiheuttaa verenvuotoa tällaisilla henkilöillä.

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (pyörtymistä), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita, voi ilmetä rokottamisen jälkeen tai jopa sitä ennen psyykkisperäisenä reaktiona neulanpistoon. Tällaisten reaktioiden yhteydessä voi ilmetä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näkö- tai tuntohäiriöitä. On tärkeää noudattaa varotoimia pyörtymiseen liittyvien vammojen välttämiseksi.

Esitäytyt ruiskut ilman kiinnitettyä neulaa

Esitäytytyissä ruiskuissa, joissa ei ole kiinnitettyä neulaa, on luonnonkumilateksin johdannaista sisältävä karkisuojaus. Luonnonkumilateksi saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita lateksiherkille henkilöille.

Verorab sisältää fenyylialaniinia, kaliumia ja natriumia

Verorab sisältää 4,1 mikrogrammaa fenyylialaniinia per 0,5 ml:n annos, mikä vastaa 60 kg painavalla henkilöllä annosta 0,068 mikrogrammaa/kg. Fenyylialaniini voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa kertyy fenyylialaniinia, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä kunnolla.

Verorab sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) ja natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton” ja ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Hengityskatkoksen mahdollinen riski ja hengitystoiminnan seurannan tarve 48–72 tunnin ajan on otettava erityisesti huomioon, kun peruserokotusannoksia annetaan hyvin ennenaikaisille keskosille (raskausviikolla 28 tai sitä aiemmin syntyneille), varsinkin jos tällaisella lapsella on todettu hengitystoiminnan kypsymättömyyttä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immunosuppressiiviset hoidot, kuten pitkäkestoinen systeeminen kortikosteroidihoito, saattavat häiritä vasta-aineiden muodostumista ja johtaa rokotuksen suojatehon peittämiseen. Siksi on suositeltavaa tehdä serologinen tutkimus 2–4 viikon kuluttua rokotuksesta (ks. kohta 4.2).

Verorab voidaan antaa samanaikaisesti Vi-polysakkaridi-lavantautirokotteen kanssa samalla rokotuskäynnillä, jolloin valmisteet annetaan kahteen eri injektiokohtaan.

Rabiesrokotetta ei saa koskaan yhdistää rabiesimmunoglobuliinien tai minkään muun valmisteen kanssa samaan ruiskuun eikä antaa injektiona samaan kohtaan (ks. kohta 6.2).

Rabiesimmunoglobuliinien antamista koskevia suosituksia on noudatettava tarkasti, koska rabiesimmunoglobuliinit haittavat rabiesrokotteen aikaansaaman immuunivasteen kehittymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja Verorab-rokotteenkäytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän. Tällä rokotteella ei ole tehty kehitys- ja lisääntymistoksisuutta koskevia eläinkokeita.

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Sairauden vakavuuden huomioiden rokotus on annettava raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen, ja rokotuksen riskit ja hyödyt on arvioitava ennen sen antamista. Rokottamisessa noudatetaan tavanomaista rokotusohjelmaa.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Sairauden vakavuuden vuoksi rokotus voidaan antaa raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Verorab ihmisen rintamaitoon. Rintamaitoa saaviin imeväisiin kohdistuvia riskejä ei ole havaittu, eikä niitä ole odotettavissa.

Verorab-rokotetta voidaan antaa imettäville naisille riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

Hedelmällisyys

Verorab-rokotetta ei ole arvioitu hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rokotuksen jälkeistä heitehuimausta on ilmoitettu usein (ks. kohta 4.8). Se voi tilapäisesti vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yli 13 000 henkilöä, mukaan lukien noin 1 000 lasta ja alle 18-vuotiasta nuorta, on saanut ainakin yhden Verorab-annoksen kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan kohtalaisia ja ilmenivät 3 päivän kuluessa rokotuksesta. Useimmat reaktiot hävisivät itsestään 1–3 vuorokauden sisällä niiden alkamisesta.

Kaikissa ikäryhmissä (lukuun ottamatta imeväisiä ja alle 24 kuukauden ikäisiä pikkulapsia) yleisimpiä haittavaikutuksia olivat päänsärky, yleinen sairaudentunne, lihaskipu ja kipu injektio kohdassa. Injektio kohdan reaktiot (kipu, punoitus ja turvotus) olivat yleisempiä ihonsisäisen kuin lihaksensisäisen injektion antamisen jälkeen. Molemmilla antoreiteillä yleisin injektio kohdan reaktio oli kipu.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja maailmanlaajuisessa markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu alla lueteltuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmässä esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$)
- hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset	Aikuiset ≥ 18-vuotiaat	Pediatriset potilaat alle 18-vuotiaat
	Esiintymistiheys	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos		
Lymfadenopatia	Yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä		
Allergiset reaktiot (esim. ihottuma, nokkosihottuma ja kutina)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Anafylaktiset reaktiot ja angioedeema	Tuntematon	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitus		
Heikentynyt ruokahalu	Melko harvinainen	Yleinen
Hermosto		
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heitehuimaus/kiertohuimaus	Melko harvinainen	-
Ärtyneisyys (imeväisillä/pikkulapsilla)	-	Hyvin yleinen
Uneliaisuus (imeväisillä/pikkulapsilla)	-	Hyvin yleinen
Unettomuus (imeväisillä/pikkulapsilla)	-	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin		
Äkillinen kuulon heikkeneminen, joka saattaa jatkua pitkään	Tuntematon	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Hengenahdistus	Harvinainen	-
Ruoansulatuselimistö		
Pahoinvointi	Melko harvinainen	-
Vatsakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ripuli	Melko harvinainen	-
Oksentelu	-	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Lihaskipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Nivelkipu	Melko harvinainen	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Injektiokohdan kipu (anto lihakseen)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Injektiokohdan kipu (anto ihon sisään)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Injektiokohdan punoitus (anto lihakseen)	Yleinen	Yleinen
Injektiokohdan punoitus (anto ihon sisään)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Injektiokohdan kutina (anto lihakseen)	Yleinen	-
Injektiokohdan kutina (anto ihon sisään)	Yleinen	Melko harvinainen
Injektiokohdan turvotus (anto lihakseen)	Yleinen	Yleinen
Injektiokohdan turvotus (anto ihon sisään)	Yleinen	Hyvin yleinen
Injektiokohdan kovettuma (anto lihakseen)	Yleinen	-
Injektiokohdan verenpurkauma (anto ihon sisään)	Melko harvinainen	
Yleinen sairaudentunne	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Influenssan kaltainen oireyhtymä	Yleinen	
Kuume	Yleinen	Yleinen
Astenia	Melko harvinainen	-

Haittavaikutukset	Aikuiset ≥ 18-vuotiaat	Pediatriset potilaat alle 18-vuotiaat
	Esiintymistiheys	Esiintymistiheys
Vilunväristykset	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lohduton itku (imeväisillä/pikkulapsilla)	-	Hyvin yleinen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: vesikauhurokotteet, ATC-koodi: J07BG01.

Vaikutusmekanismi

Rokotuksen jälkeinen suoja perustuu rabiesvirusta neutraloivien vasta-aineiden muodostumiseen.

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu rokotteen immunogeenisuutta altistuksen jälkeisessä ja altistusta edeltävässä ennaltaehkäisyssä. WHO:n mukaan rabiesvirusta neutraloivien vasta-aineiden suojan antava taso on $\geq 0,5$ IU/ml.

Altistusta edeltävä ennaltaehkäisy

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin 3 annoksen (päivinä 0, 7 ja 28 [tai 21]) rokotusohjelmaa sekä aikuisilla että lapsilla, kaikilla tutkittavilla saavutettiin riittävä immuunivaste: seerumista mitattujen neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat vähintään 0,5 IU/ml päivään 14 mennessä perusrokotussarjan jälkeen.

10 vuoden pituisessa seurannassa 49 potilaalla, jotka saivat rokotetta 3 annoksen ohjelmalla (päivinä 0, 7 ja 28) ja sen jälkeen tehosteannoksen 1 vuoden kuluttua, osoitettiin pitkäkestoinen immuunivaste: neutraloivien vasta-aineiden titterit säilyivät 10 vuotta 96,9 %:lla rokotetuista tutkittavista.

Altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin 5 annoksen (päivinä 0, 3, 7, 14 ja 28) Essen-rokotusohjelmaa (annettuna lihakseen) ja 4 annoksen (2 annosta päivänä 0, sitten 1 annos päivänä 7 ja 1 annos päivänä 21) Zagreb-rokotusohjelmaa (annettuna lihakseen) sekä lapsilla että aikuisilla, Verorab-rokotteen aikaansaamat neutraloivien vasta-aineiden titterit olivat vähintään 0,5 IU/ml lähes kaikilla rokotetuilla tutkittavilla päivään 14 mennessä ja kaikilla tutkittavilla päivään 28 mennessä.

Vaiheen 3 tutkimuksessa, johon osallistuneet 600 altistunutta tutkittavaa olivat 11 kuukauden – 50 vuoden ikäisiä, arvioitiin kahta altistuksen jälkeisen ennaltaehkäisyn ohjelmaa, joissa valmistetta annettiin ihon sisään: 4 injektiokohtaa käsittävä yhden viikon rokotusohjelma (4 annosta päivänä 0, 4 annosta päivänä 3 ja 4 annosta päivänä 7), jonka yhteydessä annetaan mahdollisesti myös hevosen

rabiesimmunoglobuliinia (ERIG) päivänä 0, sekä Thaimaan Punaisen ristin uusi rokotusohjelma (2 annosta päivänä 0, 2 annosta päivänä 3, 2 annosta päivänä 7 ja 2 annosta päivänä 28), jonka yhteydessä annetaan hevosen rabiesimmunoglobuliinia päivänä 0. Thaimaan Punaisen ristin rokotusohjelmaan sisältyi myös Institut Pasteur du Cambodge (IPC) -rokotusohjelma (2 annosta päivinä 0, 3 ja 7) ennen päivää 28. Rabiesvirusta neutraloivien vasta-aineiden määrät olivat lähes kaikilla rokotetuilla tutkittavilla (98,8 %) vähintään 0,5 IU/ml päivään 14 mennessä. Suoraa immunogeenisuuden vertailua ei tehty rokotteen lihakseen (i.m.) tai ihon sisään (i.d.) annostelun välillä. Viiden vuoden kuluttua ja ennen simuloitua altistuksen jälkeistä ennaltaehkäisyä rabiesvirusta neutraloivien vasta-aineiden määrä oli edelleen suojaavalla tasolla yli 84 %:lla tutkittavista, joilla oli toteutettu 4 injektiokohtaa käsittävä yhden viikon rokotusohjelma hevosen rabiesimmunoglobuliinin kanssa tai ilman sitä, ja 64,1 %:lla (95 %:n luottamusväli: 55,1; 72,3) tutkittavilla, joille oli annettu Thaimaan Punaisen ristin uuden rokotusohjelman mukaiset rokotukset ja hevosen rabiesimmunoglobuliinia. 11 päivän kuluttua siitä, kun tutkittaville oli annettu simuloitu altistuksen jälkeinen ennaltaehkäisy, jossa tutkittavat saivat yhdellä vastaanottokäynnillä neljä annosta ihon sisään, kaikilla rokotetuilla tutkittavilla saavutetut rabiesvirusta neutraloivien vasta-aineiden määrät olivat vähintään 0,5 IU/ml päivänä 14 (vasta-ainetitterien geometrisen keskiarvo [GMT] 138–193 IU/ml).

Ihmisen rabiesimmunoglobuliinin (HRIG) tai hevosen rabiesimmunoglobuliinin (ERIG) antaminen samanaikaisesti rabiesrokotteen kanssa saattaa häiritä immuunijärjestelmän toimintaa ja siten johtaa hieman matalampiin neutraloivien vasta-aineiden keskiarvotittereihin.

Verorab-rokotteen tehoa arvioitiin vaiheen 4 kliinisessä tutkimuksessa 44 aikuisella tutkittavalla, joita oli purrut rabiasta sairastava eläin. Tutkittavat saivat rokotetta 5 annoksen Essen-rokotusohjelman mukaisesti (päivinä 0, 3, 7, 14 ja 28 lihakseen) ja tarvittaessa immunoglobuliinia. Kaikki tutkittavat olivat elossa 3 vuoden kuluttua altistuksen jälkeisen ennaltaehkäisyn saamisesta.

Pediatriset potilaat

Rokotteen immunogeenisuudessa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja pediatristen potilaiden ja aikuisten välillä.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, joihin sisältyi sekä kerta-annostutkimuksia että toistuvilla annoksilla tehtyjä tutkimuksia, ei havaittu odottamattomia löydöksiä eikä kohde-elintoksisuutta. Tällä rokotteella ei ole tehty kehitys- ja lisääntymistoksisuutta koskevia eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine*

- Maltoosi.
- 20-prosenttinen ihmisen albumiiniliuos.
- Basal Medium Eagle: kivennäissuolojen (kalium mukaan lukien), vitamiinien, D-glukoosin ja aminohappojen (L-fenyylialaniini mukaan lukien) seos.
- Kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätämistä varten.
- Injektionesteisiin käytettävä vesi.

* Kuiva-aineen koostumus ennen kylmäkuivausvaihetta.

Liutin

- Natriumkloridi.
- Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rabiesrokotetta ei saa koskaan yhdistää rabiesimmunoglobuliinien tai minkään muun valmisteeseen kanssa samaan ruiskuun eikä antaa injektiona samaan kohtaan.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avaamisen / käyttökuuntoon saattamisen jälkeen:

Anto lihakseen: valmiste on käytettävä välittömästi.

Anto ihon sisään: käyttökuuntoon saattamisen jälkeen valmisteeseen on osoitettu fysikaalisesti ja kemiallisesti säilyvän 6 tuntia 25 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytys- ja käyttöolosuhteet (ks. kohta 6.6) ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteeseen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klooributyylä) ja korkki, sekä 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on männän tulppa (klooributyylä tai bromibutyylä) ja kiinnitetty neula, jossa on neulansuojus. Pakkaus, jossa 1 tai 10 kpl.

Kuiva-aine injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (klooributyylä) ja korkki, sekä 0,5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa ei ole neulaa ja jossa on männän tulppa (klooributyylä tai bromibutyylä) ja kärkisuojus (elastomeeri: styreenibutadieenikumi). Pakkaus, jossa 1 tai 10 kpl.

Esitäytetyissä ruiskuissa, joissa ei ole kiinnitettyä neulaa, on luonnonkumilateksin johdannaista sisältävä kärkisuojus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet:

- Poista kylmäkuivattua kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon korkki.
- Kierrä männänvarsi kiinni ruiskuun, jos se on toimitettu irrallaan.
- Ruisku, jossa ei ole neulaa: Kiinnitä käyttökuuntoon saattamiseen käytettävä neula ruiskuun.
- Ruiskuta liutin injektiopulloon, jossa on kylmäkuivattua kuiva-ainetta.
- Ravista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on homogeenisena suspensiona.
- Käyttökuuntoon saatetun rokotteen on oltava kirkasta ja homogeenista, eikä siinä saa olla hiukkasia.
 - Ruisku, johon on kiinnitetty neula
 - Poista ja hävitä rokotteen käyttökuuntoon saattamiseen käytetty ruisku.
 - Käytä uutta ruiskua ja uutta neulaa, kun otat käyttökuuntoon saatettua rokotetta injektiopullosta.
 - Ruisku, jossa ei ole neulaa

- Vedä suspensio ruiskulla.
- Vaihda rokotteen ottamiseen käytetty neula uuteen neulaan, joka sopii injektion antamiseen lihakseen tai ihon sisään.
- Rokotteen antamiseen käytettävän neulan pituus on valittava potilaan mukaan.

Jos Verorab-rokote annetaan lihakseen, se on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Jos Verorab-rokote annetaan ihon sisään, se voidaan käyttää 6 tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta, edellyttäen, että sitä on säilytetty korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen rokoteannos on otettava injektioapulosta aseptista tekniikkaa noudattaen. Jäljelle jäänyt valmiste voidaan antaa toiselle potilaalle. Aina ennen valmisteen ottamista injektioapulosta injektiopulloa on ravistettava varovasti, jotta muodostuu homogeeninen suspensio. Jokaisen rokoteannoksen ottamiseen injektioapulosta ja antamiseen kullekin potilaalle on käytettävä uutta steriiliä neulaa ja uutta steriiliä ruiskua infektioiden välttämiseksi. Käyttämätön käyttökuntoon saatettu rokote on hävitettävä 6 tunnin kuluttua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41946

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.08.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.05.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verorab, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
Vaccin mot rabies, inaktiverat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning med 0,5 ml vätska till injektionsvätska innehåller 1 injektionsflaska:

Rabies virus^a, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M-stam (inaktiverat) 3,25 IU^b

^a Framställt i VERO-celler

^b Mängd mätt enligt ELISA-test jämfört med den internationella standarden

Hjälpämne med känd effekt:

Fenyla lanin 4,1 mikrogram

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

Verorab kan innehålla spår av polymyxin B, streptomycin och neomycin, som används i tillverkningsprocessen (se avsnitt 4.3).

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension.

Före beredning har pulvret en jämnt vit färg.

Vätskan är en klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Verorab är avsett för preexpositionsprofylax och postexpositionsprofylax mot rabies i alla åldersgrupper (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Verorab ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 0,5 ml färdigberett vaccin intramuskulärt (i.m.) (preexposition eller postexposition) eller 0,1 ml färdigberett vaccin intradermalt (i.d.) (endast postexposition).

Preexpositionsprofylax

Den primära immuniseringsserien före exposition består av tre doser på 0,5 ml av Verorab administrerat intramuskulärt dagarna 0, 7 och 28. Dosen som enligt schemat ska administreras dag 28 kan vid behov administreras dag 21.

Boosterdoserna baseras på riskfaktorer och serologiska resultat för detektering av rabiesvirusneutraliserande antikroppar ($\geq 0,5$ IU/ml). En boosterdos består av en dos på 0,5 ml som ges intramuskulärt.

Verorab kan administreras som en boosterinjektion efter primärvaccination med ett vaccin mot rabies framställt i cellkultur (ett vaccin mot rabies som framställts i VERO-celler eller i humana diploida celler (HDCV)).

Postexpositionsprofylax

Postexpositionsprofylax ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt exposition för rabies. I samtliga fall måste korrekt sårvård (varsam tvättning av alla bitsår och rivsår med tvål eller rengöringsmedel och rikliga mängder vatten och/eller viricida medel) utföras omedelbart eller så snart som möjligt efter exposition. Detta ska göras före administrering av vaccin eller rabiesimmunoglobuliner, om sådana är nödvändiga.

Tabell 1: WHO:s riktlinjer för postexpositionsprofylax enligt allvarlighetsgraden för exposition (ska anpassas enligt lokala officiella rekommendationer).

Expositionskategori	Typ av exposition för husdjur eller vilt djur som misstänkts eller bekräftats ha rabies eller djur som inte är tillgängligt för testning	Rekommenderad profylax efter exposition
I	Beröring eller utfodring av djur. Slickningar på intakt hud (ingen exposition).	Ingen, om tillförlitlig sjukdomshistoria finns. ^(a)
II	Nafsning på oskyddad hud. Mindre rivsår eller skrubbsår utan blödning (exposition)	Ge omedelbart rabiesvaccinet. Avsluta behandlingen om djuret har varit 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 bett ^(c) eller rivsår, slickningar på skadad hud eller kontamination av slemhinna med saliv (slickning), exposition för fladdermöss (allvarlig exposition).	Ge rabiesvaccinet omedelbart och rabiesimmunoglobuliner helst så snart som möjligt efter initiering av postexpositionsprofylax. Rabiesimmunoglobuliner kan ges som injektion senast 7 dagar efter första vaccindos. Avsluta behandlingen om djuret har varit 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 veterinärobservation.

^(b) Denna observationsperiod gäller enbart hundar och katter. Husdjur och vilda djur, med undantag av utrotningshotade och hotade arter, som misstänks ha rabies, ska avlivas och deras vävnader ska undersökas för förekomst av rabiesvirus med lämpliga laboratorieundersökningar.

^(c) Bett, särskilt inom huvud-, nack- eller ansiktsområdet, på händerna och könsorganen hör till expositionskategorin III, eftersom dessa områden har rikligt med nerver.

Postexpositionsprofylax hos icke-immuniserade personer

Icke-immuniserade personer kan vaccineras intramuskulärt (i.m.) eller intradermalt (i.d.) enligt ett av de vaccinationsscheman som presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Postexpositionsprofylax hos icke-immuniserade personer

	dag 0	dag 3	dag 7	dag 14	dag 21	dag 28
Intramuskulär användning (0,5 ml per dos)						
i.m. Essen-schema i.m. användning – 0,5 ml/dos	1 dos	1 dos	1 dos	1 dos		1 dos
i.m. Zagreb-schema i.m. användning – 0,5 ml/dos	2 doser ^(a)	-	1 dos	-	1 dos	-
Intradermal användning^(d) (0,1 ml per dos)						
Nytt i.d. Thailand Röda Korset (TRC)-schema i.d. användning – 0,1 ml/dos	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	-	-	2 doser ^(b)
i.d. Institute Pasteur of Cambodia (IPC)-schema i.d. användning – 0,1 ml/dos	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	-	-	-
i.d. schema med 4 injektionsställen under 1 vecka i.d. användning – 0,1 ml/dos	4 doser ^(c)	4 doser ^(c)	4 doser ^(c)	-	-	-

^(a) en i.m. injektion i det anterolaterala området av vardera lår (hos spädbarn och småbarn) eller i vardera deltamuskel (hos äldre barn och vuxna).

^(b) ska injiceras på 2 olika injektionsställen, kontralaterala om möjligt.

^(c) injiceras på 4 olika injektionsställen.

^(d) Se avsnitt 5.1.

Vaccinationsschemat ska inte avbrytas, oberoende av vilket schema som används, om inte djuret konstateras vara icke-rabiessmittat.

I expositionsfall av kategori III ska rabiesimmunoglobuliner ges samtidigt med vaccinet (WHO-klassifikation, se tabell 1). Om möjligt ska varje dos av vaccinet administreras vid ett ställe som är långt ifrån administreringsställena för immunoglobulin.

Postexpositionsprofylax hos redan immuniserade personer

I enlighet med officiella rekommendationer gäller detta personer som redan har fått preexpositionsprofylax eller postexpositionsprofylax eller som avbröt postexpositionsprofylax efter att ha fått minst två doser av vaccin som framställts i cellkultur.

Personer som redan har immuniserats måste få 1 vaccindos (0,5 ml intramuskulärt eller 0,1 ml intradermalt) dag 0 och 1 dos dag 3. Alternativt kan 4 intradermala injektioner på 0,1 ml administreras på 4 olika injektionsställen dag 0. Rabiesimmunoglobuliner är inte indicerade i detta fall.

Immunsupprimerade personer

- Preexpositionsprofylax

Blodprover avseende neutraliserande antikroppar ska tas 2–4 veckor efter vaccinationen för att bedöma eventuellt behov av en extra dos av vaccin.

- Postexpositionsprofylax

Ett fullständigt vaccinationsschema ska ges efter exposition. I expositionsfall av kategorierna II eller III ska rabiesimmunoglobulin ges samtidigt med vaccinet (se tabell 1).

Pediatrisk population

Barn ska få samma dos som vuxna, dvs. 0,5 ml intramuskulärt (för pre- eller postexpositionsprofylax) eller 0,1 ml intradermalt (endast för postexpositionsprofylax).

Administreringssätt

För preexpositionsprofylax får vaccinet administreras endast intramuskulärt, men för postexpositionsprofylax kan vaccinet administreras intramuskulärt eller intradermalt.

- Intramuskulär användning (i.m.)

Vaccinet ges i det anterolaterala området av lårmuskeln hos spädbarn och småbarn och i deltamuskeln hos äldre barn och vuxna.

- Intradermal användning (i.d.)

Vaccinet administreras helst i överarmen eller underarmen.

Injicera inte i gluteala området.

Injicera inte intravaskulärt.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Preexpositionsprofylax

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot polymyxin B, mot streptomycin, mot neomycin eller något antibiotikum i samma klass vid en tidigare administrering eller mot något vaccin med samma innehållsämnen.

Vaccination måste skjutas upp vid feber eller akut sjukdom.

Postexpositionsprofylax

Eftersom fastställd rabiesinfektion alltid 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 tillverkningsnummer dokumenteras.

Särskilda varningar

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

Försiktighet ska iakttas vid användning hos personer med kända allergier mot polymyxin B, streptomycin, neomycin (vaccinet innehåller spår av detta) eller något antibiotikum i samma klass.

Varningar och försiktighet

Rekommendationer om tidpunkter för injektion måste följas noggrant.

Behovet av serologiska tester (för bedömning av serokonversion) ska fastställas i enlighet med officiella rekommendationer.

När vaccinet ges till personer med känd immunbrist, på grund av en immunsuppressiv sjukdom eller en samtidig immunsuppressiv behandling (inklusive kortikosteroider), ska blodprover tas 2 till 4 veckor efter vaccinationen för att säkerställa att ett skyddande immuniserande svar erhölls. Vid vaccination efter exposition ska ett fullständigt vaccinationsschema administreras. Rabiesimmunoglobulin ska dessutom ges samtidigt med vaccinet vid exposition av kategori II- och III (se avsnitt 4.2).

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

Liksom alla injicerbara vacciner, ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas lättillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet, särskilt vid postexposition hos personer med känd överkänslighet mot polymyxin B, streptomycin, neomycin eller något antibiotikum i samma klass.

Liksom alla injicerbara vacciner ska Verorab administreras med försiktighet hos personer med trombocytopeni eller koagulationsrubbningar, eftersom intramuskulär injektion kan framkalla blödning hos dessa personer.

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma efter, eller till och med före, vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket. Detta kan åtföljas av ett flertal neurologiska tecken såsom tillfälliga synrubbningar och parestesi. Det är viktigt att försiktighetsåtgärder vidtas för att förhindra skador på grund av svimning.

Förfyllda sprutor utan fast nål

Nålskydden på de förfyllda sprutorna utan fast nål innehåller ett latexderivat av naturgummi, som kan ge allvarliga allergiska reaktioner hos personer med latexöverkänslighet.

Verorab innehåller fenylalanin, kalium och natrium

Verorab innehåller 4,1 mikrogram fenylalanin per dosen på 0,5 ml, vilket motsvarar 0,068 mikrogram/kg för en person som väger 60 kg. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Verorab innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium och mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt” och ”natriumfritt”.

Pediatrik population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Behandlingar som hämmar immunsystemets funktion, inklusive långvarig systemisk kortikosteroidbehandling, kan påverka antikroppsproduktionen och medföra att vaccinet inte har önskad effekt. Därför bör en serologisk analys genomföras 2 till 4 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.2).

Verorab kan administreras samtidigt med ett Vi-polysackarid tyfoïdvaccin under samma vaccinationsbesök, genom att använda två olika injektionsställen.

Rabiesimmunoglobuliner eller andra läkemedel och rabiesvaccinet får inte kombineras i samma spruta eller injiceras på samma ställe (se avsnitt 6.2).

Eftersom rabiesimmunoglobuliner påverkar det immunsvar som rabiesvaccinet ger, ska rekommendationer för administrering av rabiesimmunoglobuliner följas noggrant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Verorab i gravida kvinnor. Djurstudier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling har inte utförts med detta vaccin.

Preexpositionspylax

På grund av sjukdomens allvarlighetsgrad ska vaccination ges till gravida kvinnor endast vid tydligt behov, och efter en bedömning av riskerna och fördelarna, i enlighet med det vanliga vaccinationsschemat.

Postexpositionspylax

På grund av sjukdomens allvarlighetsgrad kan vaccinet administreras under graviditet.

Amning

Det är okänt om Verorab utsöndras i bröstmjölk. Ingen risk har identifierats eller förväntas för spädbarn som får bröstmjölk.

Verorab kan administreras till ammande kvinnor efter en bedömning avseende riskerna och fördelarna.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med Verorab har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel efter vaccination rapporterades ofta (se avsnitt 4.8). Detta kan tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier fick fler än 13 000 försökspersoner, inklusive cirka 1 000 barn och ungdomar under 18 år, minst en dos Verorab.

Biverkningarna var oftast måttliga och uppstod inom 3 dagar efter vaccinationen. De flesta biverkningar försvann av sig själva inom 1 till 3 dagar efter att de uppkommit.

De vanligaste biverkningarna i alla åldersgrupper (förutom hos spädbarn/småbarn under 24 månaders ålder) var huvudvärk, sjukdomskänsla, myalgi och smärta vid injektionsstället. Reaktionen vid injektionsstället (smärta, erytem och svullnad) var vanligare efter en i.d. injektion än en i.m. injektion. Smärta var den vanligaste reaktionen vid injektionsstället för båda administreringsvägarna.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna som listas nedan har rapporterats under kliniska prövningar och global övervakning efter godkännande för försäljning. Inom varje organsystemklass klassificeras biverkningarna under rubriker för frekvens på följande sätt:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$);
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar	Vuxna ≥ 18 år	Pediatrisk population under 18 år
	Frekvens	Frekvens
Blodet och lymfsystemet		
Lymfadenopati	Vanliga	Vanliga
Immunsystemsjukdomar		
Allergiska reaktioner (t.ex. utslag, urtikaria, klåda)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktiska reaktioner och angioödem	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		
Minskad aptit	Mindre vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Yrsel/vertigo	Mindre vanliga	-
Irritabilitet (hos spädbarn/småbarn)	-	Mycket vanliga
Somnolens (hos spädbarn/småbarn)	-	Mycket vanliga
Sömlöshet (hos spädbarn/småbarn)	-	Vanliga
Sjukdomar i öron och balansorgan		
Plötslig hörselnedsättning, som kan kvarstå	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		
Dyspné	Sällsynta	-
Magtarmkanalen		
Illamående	Mindre vanliga	-
Magsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Mindre vanliga	-
Kräkningar	-	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Myalgi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Artralgi	Mindre vanliga	-
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrationsställe		
Smärta vid injektionsstället (i.m. användning)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Smärta vid injektionsstället (i.d. användning)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Erytem vid injektionsstället (i.m. användning)	Vanliga	Vanliga
Erytem vid injektionsstället (i.d. användning)	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Klåda vid injektionsstället (i.m. användning)	Vanliga	-
Klåda vid injektionsstället (i.d. användning)	Vanliga	Mindre vanliga
Svullnad vid injektionsstället (i.m. användning)	Vanliga	Vanliga
Svullnad vid injektionsstället (i.d. användning)	Vanliga	Mycket vanliga
Induration vid injektionsstället (i.m. användning)	Vanliga	-
Hematom vid injektionsstället (i.d. användning)	Mindre vanliga	

Biverkningar	Vuxna ≥ 18 år	Pediatrisk population under 18 år
	Frekvens	Frekvens
Sjukdomskänsla	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Influensaliknande syndrom	Vanliga	
Feber	Vanliga	Vanliga
Asteni	Mindre vanliga	-
Frossa	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Otröstlig gråt (hos spädbarn/småbarn)	-	Mycket vanliga

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 fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot rabies, inaktiverat helvirusvaccin, ATC-kod: J07BG01.

Verkningsmekanism

Det skydd som vaccinet ger baseras på bildning av neutraliserande antikroppar mot rabies.

I kliniska studier har man studerat immunogeniciteten av vaccinet både vid postexpositionsprofylax och preexpositionsprofylax. Enligt WHO anses en nivå av neutraliserande antikroppar mot rabiesvirus på $\geq 0,5$ IU/ml ge ett skydd.

Preexpositionsprofylax

I kliniska studier där ett vaccinationschema med 3 doser (dag 0, 7 och 28 [eller 21]) utvärderades både hos vuxna och barn uppnåddes ett tillräckligt immunsvaret och neutraliserande antikroppstitrar i serum på $\geq 0,5$ IU/ml inom 2 veckor hos alla försökspersoner efter det första vaccinationsschemat.

En tioårsuppföljning hos 49 försökspersoner som fick vaccinationsschemat med 3 doser (dag 0, 7 och 28), följda av en boosterdos efter 1 år, har visat att immunsvaret och de neutraliserande antikroppstitrarna bibehölls i 10 år hos 96,9 % av försökspersonerna.

Postexpositionsprofylax

I kliniska studier där det intramuskulära Essen-vaccinationsschemat med 5 doser (dag 0, 3, 7, 14 och 28) och det intramuskulära Zagreb-vaccinationsschemat med 4 doser (2 doser dag 0, sedan 1 dos dag 7 och 1 dos dag 21) utvärderades både hos vuxna och barn, gav Verorab neutraliserande antikroppstitrar

($\geq 0,5$ IU/ml) hos nästan alla vaccinerade försökspersoner inom 14 dagar och hos alla försökspersoner inom 28 dagar.

Under en fas 3-studie på 600 exponerade försökspersoner i åldern 11 månader till 50 år undersöktes 2 scheman för intradermal postexpositionsprofylax (PEP): 1 schema med 4 injektionsställen under 1 vecka (4 doser dag 0, 4 doser dag 3 och 4 doser dag 7) med eller utan rabiesimmunoglobulin från häst (ERIG) dag 0, och det nya Thailand Röda Korset-schemat (2 doser dag 0, 2 doser dag 3, 2 doser dag 7 och 2 doser dag 28) med rabiesimmunoglobulin från häst (ERIG) dag 0. Institute Pasteur of Cambodia (IPC)-schemat (2 doser dag 0, dag 3 och dag 7) inkluderades också i Thailand Röda korset-schemat fram till dag 28. Nästan alla vaccinerade personer (98,8 %) uppnådde neutraliserande antikropps nivåer mot rabies på $\geq 0,5$ IU/ml vid dag 14. Direkt jämförelse av immunogenicitet gjordes inte mellan dosering intramuskulärt (i.m) eller dosering intradermalt (i.d). Fem år senare och innan det simulerade PEP erhöles, bibehölls den skyddande nivån av neutraliserande antikroppar mot rabies hos mer än 84 % av de personer som fick en 1 veckas behandling med 4 injektionsställen, med eller utan ERIG, och hos 64,1 % (95 % KI: 55,1; 72,3) av de personer som fick det nya Thailand Röda korset-schemat med ERIG. Elva dagar efter det simulerade PEP med ett i.d. schema med 4 doser som genomfördes under ett besök, uppnådde alla vaccinerade personer nivåer av neutraliserande antikroppar mot rabies på $\geq 0,5$ IU/ml dag 14 (geometrisk medeltiter för antikroppar [GMT] mellan 138 och 193 IU/ml).

Administrering av humant rabiesimmunoglobulin (HRIG) eller rabiesimmunoglobulin från häst (ERIG) samtidigt med rabiesvaccinet kan orsaka något lägre medeltitrar för neutraliserande antikroppar på grund av immuninterferens.

Effekten av Verorab utvärderades hos 44 vuxna försökspersoner som blivit bitna av djur med rabies i en klinisk fas 4-studie. Försökspersonerna fick vaccinet enligt Essen-schemat med 5 doser (dag 0, dag 3, dag 7, dag 14 och dag 28 intramuskulärt) och immunoglobulin, om tillämpligt. Alla försökspersoner var vid liv 3 år efter postexpositionsprofylaxen.

Pediatrisk population

Det finns inga kliniskt signifikanta skillnader i vaccinets immunogenicitet hos den pediatrika populationen jämfört med hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurdata, inklusive studier med engångsdos och studier med upprepade doser, visade inte några oförväntade fynd eller någon målorgantoxicitet.

Djurstudier avseende reproduktionseffekter och effekter på utveckling har inte utförts med detta vaccin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver*

- Maltos.
- 20 % lösning med humant albumin.
- Basal Medium Eagle: blandning av mineralsalter (inklusive kalium), vitaminer, dextros och aminosyror (inklusive L-fenylalanin).
- Klorvätesyra och natriumhydroxid för pH-justering.
- Vatten för injektionsvätskor.

* Pulvrets sammansättning före frystorkningen.

Vätska till injektionsvätska

- Natriumklorid.
- Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Om andra läkemedel, inklusive rabiesimmunoglobuliner, ska ges samtidigt med rabiesvaccinet, får dessa preparat inte dras upp i samma spruta eller injiceras på samma ställe.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter första öppnande/beredning:

För intramuskulär användning: produkten måste användas omedelbart.

För intradermal användning visades den fysikalisk-kemiska stabiliteten efter beredning vara i 6 timmar vid 25 °C i skydd mot ljus. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv måste produkten användas omedelbart. Vid icke-omedelbar användning är förvaringstiden och förvarings- och användningsförhållandena (se avsnitt 6.6) användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaras i den yttre originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (klorbutyl) och ett lock + 0,5 ml vätska till injektionsvätska i förfylld spruta (typ I-glas) med en kolvpropp (klorbutyl eller brombutyl) och en fast nål med en nålhylsa. Kartong med 1 eller 10.

Pulver i injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (klorbutyl) och ett lock + 0,5 ml vätska till injektionsvätska i förfylld spruta (typ I-glas) utan nål, med en kolvpropp (klorbutyl eller brombutyl) och ett nålskydd (elastomer, styrenbutadiengummi). Kartong med 1 eller 10.

Nålskydden på de förfyllda sprutorna utan fast nål innehåller ett latexderivat av naturgummi.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar:

- Ta bort locket från injektionsflaskan med frystorkat pulver.
- Skruva in kolvstången i sprutan, om den tillhandahålls separat.
- För spruta utan nål: fäst beredningsnålen på sprutan.
- Injicera vätskan till injektionsvätska i injektionsflaskan med frystorkat pulver.
- Skaka injektionsflaskan försiktigt tills en homogen suspension av pulvret erhålls.
- Det beredda vaccinet ska vara klart, homogent och fritt från partiklar.
 - För spruta med fast nål
 - Ta bort och kassera sprutan som användes för beredning av vaccinet.
 - Använd en ny spruta med en ny nål för att dra upp det beredda vaccinet.
 - För spruta utan nål
 - Dra upp suspensionen med hjälp av en spruta.

- Ersätt nålen som användes för att dra upp vaccinet med en ny nål för intramuskulär eller intradermal injektion.
- Längden på nålen som används för administrering av vaccinet ska anpassas enligt patienten.

Om Verorab administreras intramuskulärt måste vaccinet användas omedelbart efter beredning.

Om Verorab administreras intradermalt kan vaccinet användas upp till 6 timmar efter beredning förutsatt att det förvaras vid en temperatur som inte överstiger 25 °C och i skydd mot ljus. Efter beredning, med aseptisk teknik, ska en vaccindos tas från injektionsflaskan. Resten kan användas till en annan patient. Före varje uppdragning ska injektionsflaskan skakas försiktigt för att erhålla en homogen suspension. En ny steril nål och en ny steril spruta måste användas för att dra upp och administrera varje vaccindos till varje patient för att undvika korsinfektion. Det oanvända beredda vaccinet måste kasseras efter 6 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41946

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.08.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.05.2023