

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VERORAB pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă  
Vaccin rabic inactivat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituirea cu 0,5 ml de solvent, 1 flacon conține:

Virus rabic<sup>(a)</sup>, tulpina WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivat) .....3,25 UI<sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> produs pe celule VERO

<sup>(b)</sup> unitate internațională - cantitate măsurată conform testului ELISA în comparație cu standardul internațional

#### Excipienți cu efect cunoscut:

Fenilalanină.....4,1 micrograme

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și 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 Indicații 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 subiecților cu risc crescut de contaminare cu virusul rabic.

Toate persoanele supuse unui risc permanent, precum personalul unui laborator de diagnostic, cercetare sau producție care lucrează cu virusul rabic trebuie vaccinate.

Vaccinarea este, de asemenea, recomandată pentru următoarele categorii:

- chiropterozi 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).
- adulți și copii care trăiesc sau călătoresc în zone enzootice.

## 4.2 Doze și 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 convențională Administrare i.m. - 0.5 ml	1 doză	1 doză	1 doză
Schema de o săptămână <sup>(a)</sup> Administrare i.m. - 0.5 ml	1 doză	1 doză	
Administrare intradermică (0,1 ml per doză)			
Schema de o săptămână <sup>(a)</sup> Administrare i.d. - 0,1 ml	2 doze <sup>(b)</sup>	2 doze <sup>(b)</sup>	

<sup>(a)</sup> Această schemă nu trebuie utilizată pentru persoanele imunocompromise (vezi paragraful „Grupe de populație speciale - subiecți imunocompromiși”)

<sup>(b)</sup> O injecție în fiecare braț (pentru adulți și copii) sau în zona anterolaterală a fiecărei coapse (sugari și copii mici)

Dozele de rapel se stabilesc în funcție 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 și/sau antibioterapie pentru a preveni dezvoltarea altor infecții decât rabia.

**Tabel 2: Recomandări ale OMS privind profilaxia post-expunere în funcție 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
<b>I</b>	Atingerea sau hrănirea animalelor Lingeri pe pielea intactă (nicio expunere)	Niciuna, dacă este disponibil un istoric medical credibil <sup>(a)</sup>
<b>II</b>	Mușcăături pe pielea neacoperită Zgârieturi sau excoriații minore fără sângerare (expunere)	Administrați vaccinul imediat Oprțiți tratamentul dacă animalul rămâne sănătos pe parcursul unei perioade de observație de 10 zile <sup>(b)</sup> sau se dovedește a fi negativ pentru rabie de către un laborator de încredere care utilizează tehnici de diagnostic adecvate. Se tratează ca și categoria III dacă este implicată expunerea la lilieci.
<b>III</b>	Una sau mai multe mușcăături <sup>(c)</sup> sau zgârieturi transdermice, contaminarea membranei mucoase sau pielii lacerate cu salivă prin lăngările animalului expunerii 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. Oprțiți 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.

<sup>(a)</sup> 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).

<sup>(b)</sup> Această perioadă de observație 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).

<sup>(c)</sup> 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 funcție de starea animalului (recomandările OMS se adaptează în funcție de recomandările locale)**

Circumstanțe	Acțiuni care trebuie întreprinse cu privire la		Observații
	Animal	Pacient	
Animalul nu este disponibil <b>Circumstanțe suspecte sau nu</b>		Se va prelua de un centru de tratament antirabic pentru tratament	Tratamentul <sup>(b)</sup> este întotdeauna finalizat
Animal decedat <b>Circumstanțe suspecte sau nu</b>	Se trimite encefalul pentru analiză la un laborator autorizat	Se va prelua de un centru de tratament antirabic pentru tratament.	Tratamentul <sup>(b)</sup> este întrerupt dacă analizele sunt negative sau continuat în caz contrar

Circumstanțe	Acțiuni care trebuie întreprinse cu privire la		Observații
	Animal	Pacient	
Animal în viață <b>Fără circumstanțe suspecte</b>	Se plasează sub supraveghere veterinară <sup>(a)</sup>	Decizie de amânare a tratamentului antirabic	Tratamentul <sup>(b)</sup> este adaptat conform rezultatelor supravegherii veterinare a animalului
Animal în viață <b>Circumstanțe suspecte</b>	Se plasează sub supraveghere veterinară <sup>(a)</sup>	Se va prelua de către un centru de tratament antirabic pentru tratament	Tratamentul <sup>(b)</sup> este întrerupt dacă supravegherea veterinară infirmă suspiciunile inițiale sau, în caz contrar, continuat

<sup>(a)</sup> Conform recomandărilor OMS, perioada minimă de observație sub supraveghere veterinară la câini și pisici este de 10 zile.

<sup>(b)</sup> Tratamentul se recomandă în funcție 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 și/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 față 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.

Imunoglobulinele antirabice nu sunt indicate persoanelor imunizate anterior.

#### Grupe de populație speciale - subiecți imunocompromiși

- *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 subiecții imunocompromiși, 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 și adolescenți

Copiii și adolescenții trebuie să primească aceeași doză ca și 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 mușchiului coapsei la sugari și copii mici și în mușchiul deltoid la copiii mai mari și adulți.

- 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.

*Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

#### Profilaxia pre-expunere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la polimixină B, la streptomycină, 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 afecțiune acută, vaccinarea trebuie amânată.

#### Profilaxia post-expunere

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### 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 streptomycină, la neomicină sau la orice antibiotic din aceeași grupă.

#### Precauții 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 subiecților cu imunodeficiență cunoscută datorată unei afecțiuni 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: asigurați-vă că acul nu penetrează un vas de sânge.

La fel ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, se recomandă să aveți disponibile imediat supraveghere medicală și un tratament medical adecvat în cazul unei reacții anafilactice imediat după vaccinare, în special o vaccinare post-expunere la subiecții cu hipersensibilitate cunoscută la polimixina B, la streptomycină, 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 reacții corelate cu anxietatea, inclusiv reacții vaso-vagale (sincopă), hiperventilație sau reacții legate de stres, ca răspuns psihogen la injectarea cu

ac. Acestea pot fi însoțite de mai multe semne neurologice, cum sunt tulburările vizuale tranzitorii și parestizia. Este important să fie implementate proceduri pentru a evita rănirea ca urmare a leșinului.

#### 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 și adolescenți

Riscul potențial de apnee și 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 născuți foarte prematur (născuți la sub 28 săptămâni de sarcină) și, în special, pentru cei cu antecedente de imaturitate respiratorie.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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 și 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 gravității 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 gravității bolii, sarcina nu constituie o contraindicație.

#### **Alăptarea**

Acest vaccin poate fi utilizat în perioada alăptării.

#### **Fertilitatea**

VERORAB nu a fost evaluat pentru afectarea fertilității masculine sau feminine.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

#### 4.8 Reacții 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 reacțiilor 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 sugariilor/copiilor mici cu vârsta sub 24 de luni) au fost cefalee, stare generală de rău, mialgie și durere la locul injectării.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile 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 și organe, evenimentele adverse sunt clasificate în funcție de frecvență în conformitate cu următoarea convenție:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ );

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ );

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ );

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ );

Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ );

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse	Adulți cu vârsta de 18 ani și peste	Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
	Frecvența	Frecvența
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>		
Limfadenopatie	Frecvente	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		
Reacții de hipersensibilitate (de ex. erupție cutanată, urticarie, prurit)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Reacții anafilactice și angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		
Scăderea apetitului	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Cefalee	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Amețeli/Vertij	Mai puțin frecvente	-
Iritabilitate (numai la sugari/copii mici)	-	Foarte frecvente
Somnolență (numai la sugari/copii mici)	-	Foarte frecvente
Insomnie (numai la sugari/copii mici)	-	Frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		
Hipoacuzie bruscă care poate persista	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		
Dispnee	Rare	-
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Greață	Mai puțin frecvente	-
Dureri abdominale	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Diaree	Mai puțin frecvente	-
Vărsături	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		

Reacții adverse	Adulți cu vârsta de 18 ani și peste	Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
	Frecvența	Frecvența
Mialgie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Artralgie	Mai puțin frecvente	-
<b>Tulburări generale și reacții la nivelul locului de administrare</b>		
Durere la locul injectării	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Eritem la locul injectării	Frecvente	Frecvente
Prurit la locul injectării	Frecvente	-
Tumefacție la locul injectării	Frecvente	Frecvente
Indurație 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu s-a semnalat niciun caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți 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  $\geq 0,5$  UI/ml este considerat a conferi protecție.

#### *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 neutralizanți  $\geq 0,5$  UI/ml la două săptămâni după sfârșitul primei serii de vaccinare.

Urmărirea timp de zece ani la 49 de pacienți 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 vaccinați au atins un titru de anticorpi serici  $\geq 0,5$  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 convenționale cu 3 doze (la Z0, Z7, Z21 sau Z28) pe cale i.m., toți subiecții au atins un titru de anticorpi serici  $\geq 0,5$  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  $\geq 0,5$  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  $\geq 0,5$  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 ( $\geq 0,5$  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 ușoare 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 și adolescenți**

Nu există nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește imunogenitatea vaccinului la copii și adolescenți 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  $\geq 0,5$  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 Proprietăți farmacocinetice**

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice.

#### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### 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 Incompatibilități

Imunoglobulinele și vaccinurile rabice nu trebuie combinate niciodată în aceeași seringă sau injectate în același 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 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2°C - 8°C (în frigider).

A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura și conținutul 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 Precauții 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 seringă 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 seringă cu ac atașat
  - Îndepărtați și aruncați seringă folosită pentru reconstituirea vaccinului.
  - Utilizați o seringă nouă cu un ac nou pentru a extrage vaccinul reconstituit.
- Pentru seringă 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Franța

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5310/2013/01-02-03-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Ianuarie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro>