

1. LEGEMIDLETS NAVN

Verorab, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon
Rabiesvaksine, inaktivert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering med 0,5 ml væske inneholder 1 hetteglass:

Rabiesvirus^a, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M-stamme (inaktivert)..... 3,25 IE^b

^a Produsert i Vero-celler

^b Kvantitetsmålt ved ELISA test mot internasjonal standard

Hjelpestoff med kjent effekt

Fenylalanin.....4,1 mikrogram

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Verorab kan inneholde spor av polymyxin B, streptomycin og neomycin brukt i produksjonsprosessen (se pkt. 4.3).

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon.

Pulveret er hvitt før rekonstituering.

Væsken er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Verorab er indisert til pre- og post-eksponeringsprofylakse mot rabies hos alle aldersgrupper (se pkt. 4.2 og 5.1).

Verorab skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 0,5 ml rekonstituert vaksine intramuskulært eller 0,1 ml rekonstituert vaksine intradermalt på hvert injeksjonssted.

Preekspneringsprofylakse

For primær immunisering ved preekspnering kan immunkompetente individer vaksineres i henhold til ett av vaksinasjonsregimene presentert i tabell 1, og i henhold til offisielle anbefalinger når tilgjengelige:

Tabell 1: Vaksinasjonsregime ved preeksposering

	D0	D7	D21 eller D28
Intramuskulær administrasjon (0,5 ml per dose)			
Tre-doseregime intramuskulær administrasjon – 0,5 ml	1 dose	1 dose	1 dose
Én-ukesregime ^a intramuskulær administrasjon – 0,5 ml	1 dose	1 dose	
Intradermal administrasjon (0,1 ml per dose)			
Én-ukesregime ^a Intradermal administrasjon – 0,1 ml	2 doser ^b	2 doser ^b	

a - Dette regimet bør ikke brukes hos immunkompromitterte individer (se underpunktet “Immunkompromitterte individer”)

b – Én injeksjon i hver arm (hos voksne og barn) eller i den anterolaterale delen av hvert lår (spedbarn og småbarn)

Boosterdoser bestemmes basert på eksponeringsrisiko og serologiske tester for å påvise tilstedeværelse av rabiesvirusnøytraliserende antistoffer ($\geq 0,5$ IE/ml). En boosterdose består av én dose på 0,5 ml gitt som intramuskulær injeksjon, eller én dose på 0,1 ml gitt intradermalt i henhold til WHO-anbefalinger.

Verorab kan administreres som en boosterinjeksjon etter primærvaksinering med en cellekultur rabiesvaksine (en rabiesvaksine produsert i Vero-celler eller produsert i humane diploide celler (HDCV)).

Posteksposeringsprofylakse

Posteksposeringsprofylakse bør initieres så snart som mulig etter mistenkt rabieseksponering. I alle tilfeller skal passende sårbehandling (grundig vask av alle bitt og sår med såpe eller vaskemidler og store mengder vann og/eller virusdrepende midler) utføres umiddelbart eller så snart som mulig etter eksponering. Det må utføres før administrering av vaksine eller rabiesimmunglobulin, hvis indisert.

Tabell 2: WHO-guide for posteksponeringsprofylakse avhengig av alvorlighetsgrad av eksponering (tilpasses i henhold til lokale offisielle anbefalinger)

Eksponerings kategori	Eksponeringstype for et husdyr eller viltlevende dyr som er mistenkt eller bekreftet rabiesmittet, eller utilgjengelig for testing	Anbefalt posteksponeringsprofylakse
I	Berøring eller føring av dyr. Slikking på intakt hud (ingen eksponering)	Ingen, hvis pålitelig hendelsesforløp er tilgjengelig. ^(a)
II	Napping av utildekket hud Mindre klor eller risp uten blødning (eksponering)	Administrer rabiesvaksinen umiddelbart. Avslutt behandlingen hvis dyret er ved god helse etter en observasjonsperiode på 10 dager ^(b) , eller hvis en pålitelig rabiestest er negativ. Behandles som kategori III dersom eksponering for flaggermus er involvert.
III	Ett eller flere transdermale bitt ^(c) eller klor, slikking på skadet hud. Kontaminasjon av slimhinne med spytt (slikking). Eksponering for flaggermus (alvorlig eksponering).	Administrer rabiesvaksinen umiddelbart, og rabiesimmunglobuliner fortrinnsvis så snart som mulig etter oppstart av posteksponeringsprofylakse. Rabiesimmunglobuliner kan injiseres opptil 7 dager etter første vaksinedose. Avslutt behandlingen hvis dyret er ved god helse etter en observasjonsperiode på 10 dager ^(b) , eller hvis en pålitelig rabiestest er negativ.

^(a) Hvis dyret er en tilsynelatende frisk hund eller katt i et lavrisikoområde og settes under observasjon av veterinær, kan behandlingen utsettes.

^(b) Denne observasjonsperioden gjelder kun for katt og hund. Bortsett fra i tilfeller av utrydningstruede arter, bør husdyr og ville dyr som mistenkes å ha rabies avlives, og vevsprøver bør undersøkes for tilstedeværelse av rabiesvirus ved bruk av relevante laboratorieundersøkelser.

^(c) Bitt spesielt på hodet, halsen, ansiktet, hendene og kjønnsorganene er klassifisert som kategori III-eksponeringer på grunn av den rike innervasjonen i disse kroppsdelenene.

Posteksponeringsprofylakse av ikke-vaksinerte individer

Ikke-vaksinerte individer kan vaksineres i henhold til én av vaksineringsregimene med intramuskulær eller intradermal bruk presentert i tabell 3.

Tabell 3: Posteksponeringsprofylakse hos ikke-vaksinerte individer

	D0	D3	D7	D14	D21	D28
Intramuskulær bruk (0,5 ml per dose)						
Intramuskulær Essen protokoll intramuskulær bruk – 0,5 ml/dose	1 dose	1 dose	1 dose	1 dose		1 dose
Intramuskulær Zagreb protokoll intramuskulær bruk – 0,5 ml/dose	2 doser ^(a)	-	1 dose	-	1 dose	-
Intradermal bruk^(d) (0,1 ml per dose)						
Nye Thailand Red Cross (TRC) intradermalt regime intradermal bruk – 0,1 ml/dose	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	-	-	2 doser ^(b)
Institute Pasteur of Cambodia (IPC) intradermalt regime	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	2 doser ^(b)	-	-	-

intradermal bruk – 0,1 ml/dose						
4-steder 1-uke intradermalt regime intradermal bruk – 0,1 ml/dose	4 doser ^(c)	4 doser ^(c)	4 doser ^(c)	-	-	-

^(a) én intramuskulær injeksjon i den anterolaterale regionen av hvert lår (hos spedbarn og småbarn) eller i hver deltamuskel (hos eldre barn og voksne)

^(b) skal injiseres 2 ulike steder, kontralateralt hvis mulig

^(c) skal injiseres 4 ulike steder

^(d) Se pkt. 5.1

Uansett hvilket regime som benyttes skal ikke vaksinasjon avbrytes med mindre dyret er erklært rabiesfritt.

Rabiesimmunglobuliner bør administreres samtidig som vaksinen ved kategori III-eksponering (WHO-klassifisering, se tabell 2). Hver dose av vaksinen bør administreres på en lokasjon på kroppen som er langt fra administrasjonsstedene til immunglobulin hvis mulig.

Posteksponeringsprofylakse av allerede vaksinerte individer

I henhold til offisielle anbefalinger gjelder dette for individer som allerede har fått preeksponeringsprofylakse eller posteksponeringsprofylakse eller som avsluttet posteksponeringsprofylakse etter å ha fått minst to doser med vaksine produsert i cellekultur.

Individer som allerede har blitt immunisert skal få 1 dose med vaksine (0,5 ml intramuskulært eller 0,1 ml intradermalt) på D0 og 1 dose på D3. Alternativt kan 4 intradermale injeksjoner på 0,1 ml administreres på 4 ulike steder på D0. Rabiesimmunglobulin er ikke indisert i disse tilfellene.

Immunkompromitterte individer

- Preeksponeringsprofylakse

Et 3-doseregime bør brukes (listet opp i underpunktet “Preeksponeringsprofylakse”) og serologisk testing for nøytraliserende antistoffer skal utføres 2 til 4 uker etter siste dose for å vurdere om det er nødvendig å gi ytterligere vaksinedoser.

- Posteksponeringsprofylakse

Et fullt vaksinasjonsprogram skal administreres etter eksponering. Rabiesimmunglobulin skal gis sammen med vaksinen ved kategori II- og III-eksponering (se tabell 2).

Pediatrisk populasjon

Barn skal få samme dose som voksne.

Administrasjonsmåte

- **Intramuskulær bruk**

Vaksinen administreres i det anterolaterale området på låret for nyfødte og småbarn og i deltamuskelen hos eldre barn og voksne.

- **Intradermal bruk**

Vaksinen administreres fortrinnsvis i overarmen eller underarmen.

Skal ikke injiseres i seteregionen.

Skal ikke injiseres intravaskulært.

Forholdsregler som bør tas før håndtering eller administrering av legemidlet

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Preeksponeringsprofylakse

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor polymyxin B, streptomycin, neomycin eller ethvert antibiotikum av samme klasse i en tidligere administrasjon, eller andre vaksiner som inneholder samme komponenter.

Vaksinen bør utsettes i tilfelle febril eller akutt sykdom.

Posteksponeringsprofylakse

Med tanke på det nesten alltid dødelige utfallet av en erklært rabiesinfeksjon er det ingen kontraindikasjoner for posteksponeringsprofylakse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Spesielle advarsler

Som med alle vaksiner er det ikke sikkert at Verorab gir beskyttelse til 100 % av vaksinerte individer.

Brukes med forsiktighet hos personer med kjente allergier mot polymyxin B, streptomycin, neomycin (til stede med spor i vaksinen) eller ethvert antibiotikum av samme klasse.

Forsiktighetsregler før bruk

Anbefalingene i injeksjonsplanen bør følges nøye.

Behovet for serologisk testing (for å vurdere serokonversjon hos individer) bør bestemmes i henhold til offisielle anbefalinger.

Når vaksinen administreres hos individer med kjent immunsvikt grunnet en immunsuppressiv sykdom eller en samtidig immunsuppressiv behandling (inkludert kortikosteroider), må blodprøver tas 2 til 4 uker etter vaksinering for å sikre at en beskyttende immunrespons ble oppnådd. I tilfelle posteksponeringsvaksinasjon skal et komplett vaksinasjonsregime administreres. Rabiesimmunglobulin skal også administreres samtidig med vaksinen i tilfelle kategori II- eller III-eksponering (se pkt. 4.2).

Skal ikke injiseres intravaskulært, sørg for at kanylen ikke penetrerer en blodåre.

Som med alle injiserbare vaksiner skal hensiktsmessig medisinsk behandling og overvåking være lett tilgjengelig i tilfelle anafylaktisk reaksjon etter administrasjon av vaksinen, spesielt ved posteksponering hos individer med kjent overfølsomhet overfor polymyksin B, streptomycin, neomycin eller ethvert antibiotikum i samme klasse.

Som med alle injiserbare vaksiner bør Verorab administreres med forsiktighet hos individer med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser, da intramuskulære injeksjoner kan indusere blødning hos disse individene.

Angstrelaterte reaksjoner, inkludert vasovagale reaksjoner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner kan inntreffe etter, men også før, vaksinasjon, som en psykogen respons på selve injeksjonen. Reaksjonene kan ledsages av flere nevrologiske tegn som forbigående synsforstyrrelser og parestesi. Det er viktig å ha fungerende prosedyrer som hindrer skade ved en eventuell besvimelse.

Ferdigfylte sprøyter uten påmontert kanyle

Spisshettene på de ferdigfylte sprøytene uten påmontert kanyle inneholder et naturlig gummilateksderivat som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er allergiske mot lateks.

Verorab inneholder fenylalanin, kalium og natrium

Dette legemidlet inneholder 4,1 mikrogram fenylalanin per dose med 0,5 ml, som tilsvarer 0,068 mikrogram/kg for en person på 60 kg. Fenylalanin kan være skadelig for personer med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin som derfor hoper seg opp.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol kalium (39 mg) og mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som “kaliumfritt” og “natriumfritt”.

Pediatrisk populasjon

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåking i 48-72 timer bør vurderes ved primærvaksinasjon av svært premature spedbarn (født $\leq$ 28 uke i svangerskapet), og spesielt for de med en anamnese med respiratorisk umodenhet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Immunosuppressive legemidler, inkludert langvarig systemisk kortikosteriodbehandling, kan forstyrre produksjonen av antistoffer og føre til vaksinesvikt. Det er derfor anbefalt å utføre en serologisk test 2 til 4 uker etter vaksinasjon (se pkt. 4.2).

Verorab kan administreres samtidig med en Vi polysakkaridvaksine mot tyfoidfeber ved samme vaksinasjonsbesøk, ved bruk av to forskjellige ainjeksjonssteder.

Rabiesimmunglobulin eller andre legemidler og rabiesvaksinen skal aldri blandes i samme sprøyte eller injiseres samme sted (se pkt. 6.2).

Fordi rabiesimmunglobulin påvirker utviklingen av immunresponsen på rabiesvaksinen, må anbefalingen for administrering av rabiesimmunglobulin følges nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk av Verorab hos gravide kvinner er begrenset. Studier på utvikling og reproduksjonstoksisitet i dyr har ikke blitt utført med denne vaksinen.

Preeksponeringsprofylakse

Som følge av sykdommens alvorlighetsgrad, bør vaksinen kun gis til gravide kvinner dersom det er strengt indisert og etter en vurdering av nytte/risiko, i henhold til vanlig vaksineringsregime.

Posteksponeringsprofylakse

Som følge av sykdommens alvorlighetsgrad, kan vaksinen administreres under graviditet.

Amming

Det er ukjent om Verorab skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ingen risiko har blitt identifisert og forventes for spedbarn som dier.

Verorab kan administreres til ammende kvinner etter en vurdering av nytte/risiko.

Fertilitet

Verorab har ikke blitt undersøkt i fertilitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet etter vaksinerings ble ofte rapportert (se pkt. 4.8). Det kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Mer enn 13 000 studiedeltakere, inkludert ca. 1000 barn og ungdommer under 18 år, fikk minst én dose Verorab i kliniske studier.

Bivirkninger var generelt moderate i intensitet og oppsto innen 3 dager etter vaksinasjon. De fleste reaksjonene forsvant spontant innen 1 til 3 dager etter oppstart.

Den vanligste bivirkningen i alle aldersgrupper (unntatt hos spedbarn/småbarn under 24 måneder) var hodepine, malaise, myalgi og smerter på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, erytem og hevelse) var vanligere etter en intradermal injeksjon enn etter en intramuskulær injeksjon. Smerter var den vanligste reaksjonen på injeksjonsstedet for begge administrasjonsmåter.

Bivirkningstabell

Informasjon om bivirkninger listet under kommer fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring i hele verden. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter følgende frekvenskategorisering:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkning	Voksne ≥ 18 år	Pediatrik populasjon under 18 år
	Frekvens	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Lymfadenopati	Vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		
Allergiske reaksjoner (f.eks., utslett, urtikaria, kløe)	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Anafylaktiske reaksjoner og angioødem	Ikke kjent	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Redusert appetitt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige
Svimmelhet/vertigo	Mindre vanlige	-
Irritabilitet (hos spedbarn/småbarn)	-	Svært vanlige
Somnolens (hos spedbarn/småbarn)	-	Svært vanlige
Insomni (hos spedbarn/småbarn)	-	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint		
Plutselig hørselstap, som kan vedvare	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Dyspné	Sjeldne	-
Gastrointestinale sykdommer		
Kvalme	Mindre vanlige	-
Abdominalsmerter	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Diaré	Mindre vanlige	-
Oppkast	-	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Myalgi	Svært vanlige	Svært vanlige
Artralgi	Mindre vanlige	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Smerter på injeksjonsstedet (intramuskulær bruk)	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkning	Voksne ≥ 18 år	Pediatrisk populasjon under 18 år
	Frekvens	Frekvens
Smerter på injeksjonsstedet (intradermal bruk)	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytem på injeksjonsstedet (intramuskulær bruk)	Vanlige	Vanlige
Erytem på injeksjonsstedet (intradermal bruk)	Svært vanlige	Svært vanlige
Kløe på injeksjonsstedet (intramuskulær bruk)	Vanlige	-
Kløe på injeksjonsstedet (intradermal bruk)	Vanlige	Mindre vanlige
Hevelse på injeksjonsstedet (intramuskulær bruk)	Vanlige	Vanlige
Hevelse på injeksjonsstedet (intradermal bruk)	Vanlige	Svært vanlig
Indurasjon på injeksjonsstedet (intramuskulær bruk)	Vanlige	-
Hematom på injeksjonsstedet (intradermal bruk)	Mindre vanlige	
Malaise	Svært vanlige	Svært vanlige
Influensalignende syndrom	Vanlige	
Feber	Vanlige	Vanlige
Asteni	Mindre vanlige	-
Frysninger	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Utrøstelig gråt (hos spedbarn/småbarn)	-	Svært vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller med overdose er rapportert i kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Rabiesvaksiner, ATC-kode: J07BG01

Virkningsmekanisme

Beskyttelse etter vaksinasjon gjennom dannelsen av rabiesnøytraliserende antistoffer.

Kliniske studier for å vurdere immunogeniteten til vaksinen både før og etter eksponering for smitte er gjennomført. Et rabiesvirusnøytraliserende antistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml anses for å gi beskyttelse av WHO.

Preeksponeringsprofylakse

I kliniske studier med et 3-doseregime (D0, D7, D28 [eller D21]) hos både voksne og barn fikk alle studiedeltakerne en adekvat immunrespons, med serumnøytraliserende antistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml innen D14 etter slutten av det primære vaksinereregimet.

En oppfølgingsstudie etter 10 år hos 49 pasienter som fikk et regime med 3 doser (D0, D7 og D28) etterfulgt av en boosterdose ett år senere, viste en vedvarende immunrespons med nøytraliserende antistofftiter opprettholdt i 10 år hos 96,9 % av vaksinerte studiedeltakere.

Et én-ukes pre-eksponeringsregime gitt intramuskulært (én dose à 0,5 ml på D0 og én dose à 0,5 ml på D7) ble evaluert i en studie (VAJ00001) med 75 studiedeltakere (inkludert 35 barn fra 2 til 17 år) .

Ved D21 oppnådde 98,6 % av studiedeltakerne serumantistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml.

Ett år senere, etter simulert posteksponeringsprofylakse (PEP) med to doser à 0,5 ml gitt intramuskulært med 3 dagers mellomrom (på D0 og D3), ble det vist høy og rask anamnestic respons hos alle studiedeltakerne fra D7 (7 dager etter 1. PEP-dose)).

I 5 andre støttende studier utført med Verorab, med totalt 392 studiedeltakere, i sammenheng med et konvensjonelt 3-doseregime (på D0, D7, D21 eller D28) gitt intramuskulært, oppnådde alle studiedeltakerne serumantistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml på D21 eller D28 etter de 2 dosene (på D0 og D7), rett før injeksjon av den tredje dosen.

Et én-ukes pre-eksponeringsregime gitt intradermalt (to doser à 0,1 ml på D0 og to doser à 0,1 ml på D7) ble evaluert i en studie med 75 studiedeltakere (inkludert 36 barn fra 2 til 17 år).

Ved D21 oppnådde 97,2 % av studiedeltakerne et serumantistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml.

Ett år senere, etter en simulert PEP med to doser à 0,1 ml gitt intradermalt med 3 dagers mellomrom (på D0 og D3), ble det vist høy og rask anamnestic respons hos alle studiedeltakerne fra D7, bortsett fra én studiedeltaker som forble seronegativ ved alle tidspunkter til tross for å ha fullført alle studievakinasjonene.

I en annen støttende studie utført på 430 studiedeltakere som ble gitt én dose à 0,1 ml Verorab intradermalt på D0 og én dose à 0,1 ml intradermalt på D7, oppnådde 99,1 % av studiedeltakerne serumantistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml ved D21 .

Posteksponeringsprofylakse

I kliniske studier som vurderte Essen-regimet med 5 intramuskulære doser (D0, D3, D7, D14 og D28) og Zagreb-regimet med 4 intramuskulære doser (2 doser på D0, deretter 1 dose på D7 og 1 dose på D21) hos både barn og voksne, ga Verorab nøytraliserende antistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml hos nesten alle vaksinerte studiedeltakere på D14 og hos alle studiedeltakere på D28.

I en fase 3-studie med 600 eksponerte studiedeltakere i alderen 11 måneder til 50 år ble 2 intradermale posteksponeringsprofylakse (PEP)-regimer testet: 1 regime på 4 steder i løpet av 1 uke (4 doser på D0, 4 doser på D3 og 4 doser på D7) med eller uten rabiesimmunglobulin fra hest (ERIG) på D0, og nye Thailand Red Cross-regimet (2 doser på D0, 2 doser på D3, 2 doser på D7 og 2 doser på D28) med rabiesimmunglobulin fra hest (ERIG) på D0. Institute Pasteur of Cambodia (IPC)-regimet (2 doser på D0, D3 og D7) ble også inkludert i Thailand Red Cross-regimet opp til D28. Nesten alle vaksinerte studiedeltakerne (98,8 %) oppnådde rabiesnøytraliserende antistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml på D14. Direkte sammenligning av immunogenitet etter intradermal bruk sammenlignet med intramuskulær bruk ble ikke utført. Fem år senere og før mottatt simulert PEP, var det beskyttende nivået til rabiesnøytraliserende antistoffer vedlikeholdt hos mer enn 84 % av studiedeltakerne som fikk intradermal-regimet med 4 steder på 1 uke med eller uten ERIG, og hos 64,1 % (95 % KI: 55,1; 72,3) av studiedeltakerne som fikk nye Thailand Red Cross-regimet med ERIG. Elleve dager etter simulert PEP med intradermal-regimet med

4 doser utført ved ett besøk oppnådde alle vaksinerte studiedeltakerne rabiesnøytraliserende antistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml på D14 (geometrisk gjennomsnittlig antistofftiter [GMT] mellom 138 og 193 IE/ml).

Administrasjon av humant rabiesimmunglobulin (HRIG) eller rabiesimmunglobulin fra hest (ERIG) samtidig med rabiesvaksinen kan forårsake litt lavere gjennomsnittlige nøytraliserende antistoffer grunnet immuninterferens.

Effekten av Verorab ble vurdert hos 44 voksne studiedeltakere bitt av dyr med rabies i en fase 4 klinisk studie. Studiedeltakerne fikk vaksinen i henhold til Essen-regimet med 5 doser (D0, D3, D7, D14 og D28 ved intramuskulær bruk) og immunglobin, hvis relevant. Alle studiedeltakerne var i live 3 år etter posteksponeringsprofylaksen.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen kliniske signifikante forskjeller i immunogeniteten til vaksinen i den pediatriske populasjon sammenlignet med voksne.

I studien (VAJ00001) som evaluerte et én-ukes vaksinasjonsregime ved preeksponering gitt intradermalt (to doser à 0,1 ml med Verorab på D0 og to doser à 0,1 ml på D7) eller gitt intramuskulært (én dose à 0,5 ml med Verorab på D0 og én dose à 0,5 ml på D7) hos 71 barn fra 2 til 17 år oppnådde alle barna et serumantistofftiter $\geq 0,5$ IE/ml ved D21.

Ett år senere, etter en simulert PEP med to doser injisert med 3 dagers mellomrom (på D0 og D3), gitt enten intramuskulært eller intradermalt, ble det vist høy og rask anamnestic respons hos alle studiedeltakerne fra D7.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen farmakokinetiske studier er gjennomført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Data fra dyr, inkludert enkeltdose- og gjentatt dosestudier, avdekket ingen uventede funn og ingen målorgantoksisitet.

Utviklings- og reproduksjonstoksisitetsstudier i dyr har ikke blitt utført med denne vaksinen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver*

- Maltose
- 20 % oppløsning med humant albumin
- Basal Medium Eagle: blanding av mineralsalter (inkludert kalium), vitaminer, dektrose og aminosyrer (inkludert L-fenylalanin)
- Saltsyre og natriumhydroksid til pH-justering
- Vann til injeksjonsvæsker

*Sammensetningen av pulveret før frysetørkingssteget.

Væske

- Natriumklorid
- Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Rabiesimmunglobuliner eller noen andre legemidler og rabiesvaksinen skal aldri blandes i samme sprøyte eller injiseres samme sted.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første åpning/rekonstituering:

Til intramuskulær bruk: legemidlet må brukes umiddelbart.

Til intradermal bruk er den fysisk-kjemiske stabiliteten etter rekonstituering vist å vare i 6 timer ved 25° C beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk perspektiv skal legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er varigheten og betingelsene for oppbevaring og bruk (se pkt. 6.6) brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2° C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i hetteglass (Type I-glass) med en propp (klorobutyl) og et lokk + 0,5 ml væske i ferdigfylt sprøyte (Type I-glass) med en stempelpropp (klorobutyl eller bromobutyl) og en påmontert kanyle med kanylebeskytter. Eske à 1 eller 10.

Pulver i hetteglass (Type 1-glass) med en propp (klorobutyl) og et lokk + 0,5 ml væske i ferdigfylt sprøyte (Type 1-glass) med en stempelpropp (klorobutyl eller bromobutyl) og en spisschette (elastomer: styrenbutadiengummi). Eske à 1 eller 10.

Spisschetten på de ferdigfylte sprøytene uten påmontert kanyle inneholder et naturlig gummilateksderivat.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for håndtering:

- Fjern lokket til hetteglasset med frysetørret pulver.
- Skru stempelstangen inn i sprøyten, hvis den leveres separat.
- For sprøyter uten kanyle: Montér rekonstitueringskanylen på sprøyten.
- Injiser 0,5 ml væske inn i hetteglasset med frysetørret pulver.
- Rist hetteglasset forsiktig til du får en homogen suspensjon av pulveret.
- Den rekonstituerte vaksinen skal være klar, homogen og fri for partikler.

- For sprøyter med påmontert kanyle
 - Fjern og kast sprøyten som ble brukt til rekonstituering av vaksinen.
 - Bruk en ny sprøyte med en ny kanyle for å trekke opp den rekonstituerte vaksinen.
- For sprøyter uten kanyle
 - Trekk opp suspensjonen ved bruk av en sprøyte.
- Erstatt kanylen brukt til å trekke opp vaksinen med en ny kanyle til intramuskulær eller intradermal injeksjon.
- Lengden på kanylen brukt til administrering av vaksinen bør tilpasses pasienten.

Dersom Verorab administreres **intramuskulært** skal vaksinen brukes umiddelbart etter rekonstituering.

Dersom Verorab administreres **intradermalt** skal vaksinen brukes innen 6 timer etter rekonstituering, forutsatt at den oppbevares ved en temperatur under 25 °C og beskyttes mot lys. Etter rekonstituering med 0,5 ml væske skal hver dose à 0,1 ml trekkes opp fra hetteglasset ved bruk av aseptisk teknikk. Resten kan brukes til en annen pasient. Rist hetteglasset før hvert uttak for å få en homogen suspensjon. En ny steril kanyle og en ny steril sprøyte skal brukes til å trekke opp og administrere hver vaksinedose til hver pasient for å unngå kryssinfeksjon. Ubrukt rekonstituert vaksine må kastes etter 6 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallee
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

08.05.2024