

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VERORAB, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw wściekliznie stosowana u ludzi, produkowana w hodowlach komórkowych

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji w 0,5 ml rozpuszczalnika, 1 fiołka zawiera:

Wirus wścieklizny^a, szczep Wistar Rabies PM/WI38 1503-3M (inaktywowany) 3,25 j.m.^b

^a namnażany w komórkach VERO

^b ilość oznaczana za pomocą testu ELISA zgodnie z międzynarodowym standardem.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Fenyloalanina 4,1 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Przed rekonstytucją, proszek jest w postaci białej, jednorodnej peletki.
Rozpuszczalnik jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szczepionka VERORAB jest wskazana do zapobiegania wściekliznie przed i po kontakcie z wirusem wścieklizny we wszystkich grupach wiekowych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Szczepionkę VERORAB należy stosować zgodnie z oficjalnymi lokalnymi zaleceniami.

Zapobieganie wściekliznie przed ekspozycją (szczepienie przed ekspozycją)

Szczepienie przed ekspozycją powinno być proponowane osobom z grup wysokiego ryzyka zakażenia się wirusem wścieklizny.

Powinni być szczepieni wszyscy, którzy są stale narażeni na zakażenie np.: pracownicy laboratoriów z działu diagnostycznego, naukowo-badawczego i produkcyjnego wykonujący prace z wirusem wścieklizny. Odporność powinna być utrzymywana poprzez stosowanie dawek przypominających i kontrolowana badaniami serologicznymi (patrz punkt 4.2).

Szczepienie jest także zalecane dla niższej wymienionych grup, biorąc pod uwagę częstość narażenia na ryzyko zakażenia:

- lekarze weterynarii i ich asystenci, opiekunowie zwierząt (łącznie z tymi, którzy mają kontakt z nietoperzami) oraz leśnicy (myśliwi) i preparatorzy zwierząt,
- osoby mające kontakt z potencjalnie wściekłymi zwierzętami (takimi jak psy, koty, skunksy, szopy pracze, nietoperze),
- dorośli i dzieci przebywające lub podróżujące do obszarów, gdzie występuje zagrożenie zakażenia się wścieklizną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie domięśniowe (*im.*): zalecana dawka to 0,5 ml szczepionki po rekonstytucji.

Podanie śródskórne (*id.*): zalecana dawka to 0,1 ml szczepionki po rekonstytucji w każde miejsce wstrzyknięcia.

Profilaktyka przed ekspozycją

W ramach szczepienia przed ekspozycją, osoby immunokompetentne mogą zostać zaszczepione zgodnie z jednym ze schematów szczepienia przedstawionych w Tabeli 1 oraz zgodnie z oficjalnymi lokalnymi zaleceniami, jeżeli są dostępne.

Tabela 1: Schemat szczepienia przed ekspozycją

| | Dzień 0 | Dzień 7 | Dzień 21 lub 28 |
|--|----------------------|----------------------|------------------------|
| Podanie domięśniowe (dawka 0,5 ml) | | | |
| Schemat tradycyjny Podanie <i>im.</i> – 0,5 ml | 1 dawka | 1 dawka | 1 dawka |
| Schemat tygodniowy ^a Podanie <i>im.</i> – 0,5 ml | 1 dawka | 1 dawka | |
| Podanie śródskórne (dawka 0,1 ml) | | | |
| Schemat tygodniowy ^a Podanie <i>id.</i> – 0,1 ml | 2 dawki ^b | 2 dawki ^b | |

a - Nie należy stosować tego schematu u osób z obniżoną odpornością (patrz podpunkt „Szczególna populacja – osoby z obniżoną odpornością”)

b - Jedno wstrzyknięcie w każde ramię (u dorosłych i dzieci) lub w każdą przednio-boczną część uda (u niemowląt i małych dzieci)

Szczepionka VERORAB może być podawana jako dawka przypominająca po szczepieniu pierwotnym wykonanym szczepionkami przeciw wścieklicznie wytwarzanymi na liniach komórkowych (komórki VERO lub ludzkie komórki diploidalne).

Profilaktyka po ekspozycji

Profilaktyka po ekspozycji powinna być zastosowana najszybciej jak to możliwe po podejrzewaną ekspozycji na wirus i powinna obejmować właściwe opatrzenie rany, szczepienie oraz podanie immunoglobuliny przeciw wścieklicznie, jeśli jest to konieczne.

We wszystkich przypadkach należy natychmiast, lub jak najszybciej po ekspozycji, odpowiednio opatrzyć ranę (dokładnie przepłukać i przemyć mydłem lub detergentem oraz dużą ilością wody i (lub) środków wirusobójczych wszystkie rany po ugryzieniu i zadrapania). Należy to zrobić przed podaniem szczepionki przeciw wścieklicznie lub immunoglobuliny przeciw wścieklicznie, jeśli są one wskazane.

Szczepionkę przeciw wścieklicznie należy podawać ściśle według stopnia narażenia (kategorii ekspozycji), stanu uodpornienia pacjenta i stanu zwierzęcia pod kątem wściekliczyny (zgodnie z oficjalnymi lokalnymi zaleceniami, patrz Tabela 2 z zaleceniami WHO).

Profilaktykę po ekspozycji należy przeprowadzić pod nadzorem lekarza.

Jeśli jest to konieczne, leczenie może być uzupełnione o profilaktykę przeciwtężcową i antybiotykoterapię, żeby zapobiec zakażeniu innemu niż wściekliczna.

Tabela 2. Kategorie ciężkości narażenia (ekspozycji) według WHO

| Kategoria narażenia (ekspozycji) | Rodzaj kontaktu z domowym lub dzikim zwierzęciem podejrzanym o wściekliznę albo z potwierdzoną wścieklizną lub ze zwierzęciem niedostępnym do badania | Zalecana profilaktyka po ekspozycji |
|----------------------------------|---|---|
| I | Dotknięcie lub karmienie zwierząt. Oślinienie skóry o nienaruszonej ciągłości. (brak narażenia) | Nie ma, jeśli jest dostępna wiarygodna dokumentacja medyczna. ^a |
| II | Niewielkie ugryzienia odsłoniętej skóry. Niewielkie zadrapania lub otarcia bez krwawienia. (narażenie) | Natychmiast podać szczepionkę. Przerwać leczenie, jeśli w ciągu 10-dniowej obserwacji zwierzę pozostaje zdrowe ^b lub jeśli u zwierzęcia potwierdzono negatywny wynik badania na obecność wirusa wścieklizny przeprowadzonego przez wiarygodne laboratorium, przy użyciu odpowiednich technik diagnostycznych. Kontakt z nietoperzem należy traktować jako kategorię III. |
| III | Pojedyncze albo mnogie ugryzienia lub zadrapania przechodzące przez całą grubość skóry ^c , oślinienie błon śluzowych lub uszkodzonej skóry, narażenie przez bezpośredni kontakt z nietoperzami. (ciężkie narażenie) | Natychmiast podać szczepionkę przeciw wściekliznie i immunoglobulinę, najlepiej jak najszybciej po rozpoczęciu profilaktyki po ekspozycji. Immunoglobulina przeciw wściekliznie może być podana do 7 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Przerwać leczenie, jeśli w ciągu 10-dniowej obserwacji zwierzę pozostaje zdrowe lub jeśli u zwierzęcia potwierdzono negatywny wynik badania na obecność wirusa wścieklizny przeprowadzonego przez wiarygodne laboratorium, przy użyciu odpowiednich technik diagnostycznych. |

a Jeżeli pies lub kot pochodzący z rejonu o niskim ryzyku zakażenia lub przebywający na takim obszarze nie ma objawów choroby i jest poddany obserwacji, leczenie może być odłożone.

b Ten okres obserwacji dotyczy tylko psów i kotów. Z wyjątkiem gatunków zagrożonych, inne domowe lub dzikie zwierzęta podejrzanе o wściekliznę powinny być poddane eutanazji, a ich tkanki zbadane pod kątem obecności antygenu wścieklizny przy użyciu odpowiednich technik laboratoryjnych.

c Ugryzienia, w szczególności okolic głowy, szyi, twarzy, dłoni i genitaliów są klasyfikowane jako kategoria III z powodu silnego unerwienia tych miejsc.

Tabela 3. Postępowanie w zależności od stanu zwierzęcia

| Okoliczności | Postępowanie dotyczące | | Uwagi |
|--|---|--|--|
| | zwierząt | pacjenta | |
| Zwierzę jest niedostępne Okoliczności podejrzane lub niestwarzające podejrzeń. | | Przewóz do specjalistycznego ośrodka leczenia wścieklizny w celu leczenia. | Leczenie ^(b) jest zawsze pełne. |
| Zwierzę nie żyje Okoliczności podejrzane lub niestwarzające podejrzeń. | Przesłać mózg do badania do uprawionego laboratorium. | Przewóz do specjalistycznego ośrodka leczenia wścieklizny w celu leczenia. | Leczenie ^(b) jest przerwane, jeśli wynik badania jest ujemny lub w przeciwnym razie jest kontynuowane. |
| Zwierzę żyje Okoliczności niestwarzające podejrzeń | Poddać obserwacji weterynaryjnej ^(a) . | Odroczenie leczenia przeciw wścieklicznie. | Leczenie ^(b) jest zastosowane w zależności od wyniku obserwacji weterynaryjnej zwierzęcia. |
| Zwierzę żyje Podejrzane okoliczności. | Poddać obserwacji weterynaryjnej ^(a) . | Przewóz do specjalistycznego ośrodka leczenia wścieklizny w celu leczenia. | Leczenie ^(b) jest przerwane, jeśli obserwacja weterynaryjna nie potwierdzi początkowych wątpliwości lub w przeciwnym razie jest kontynuowane. |

^(a) We Francji w ramach obserwacji weterynaryjnej wydaje się 3 świadectwa - w 0, 7 i 14 dniu obserwacji – świadczące o braku objawów wścieklizny.

Według zaleceń WHO, dla psów i kotów minimalny okres obserwacji weterynaryjnej wynosi 10 dni.

^(b) Leczenie jest zalecane w zależności od ciężkości rany, patrz Tabela 2.

Szczepienie po ekspozycji musi być przeprowadzane pod kontrolą lekarza, tylko w specjalistycznych ośrodkach i jak najszybciej po ekspozycji.

Profilaktyka po ekspozycji osób wcześniej nieszczepionych

- Schemat Essen - szczepionkę podaje się domięśniowo: w 0., 3., 7., 14. i 28. dniu (w sumie 5 wstrzyknięć po 0,5 ml).

lub

- Schemat Zagrzeb (schemat 2-1-1) - szczepionkę podaje się domięśniowo: w dniu 0. podawana jest jedna dawka szczepionki w prawy mięsień naramienny i jedna dawka w okolicę lewego mięśnia naramiennego, w dniu 7. i w dniu 21. podawana jest jedna dawka w okolicę mięśnia naramiennego (w sumie 4 wstrzyknięcia po 0,5 ml). U małych dzieci szczepionkę należy podawać w przednio-boczną część uda.

Szczepienia nie należy przerywać, chyba że na podstawie oceny weterynaryjnej (obserwacja zwierzęcia i (lub) analiza laboratoryjna) stwierdzono, że zwierzę nie ma wścieklizny.

W przypadku III kategorii ekspozycji (patrz Tabela 2), immunoglobulina przeciw wścieklicznie powinna być podawana jednocześnie ze szczepionką. W takim przypadku, jeśli to możliwe, szczepionka powinna być podana w inne miejsce, po przeciwnej stronie ciała.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla zastosowanej

immunoglobuliny.

Profilaktyka po ekspozycji osób uprzednio zaszczepionych

Zgodnie z zaleceniami WHO, osoby uprzednio zaszczepione to pacjenci, którzy mogą udokumentować pełną wcześniejszą profilaktykę przed ekspozycją (ang. Pre-exposure Prophylaxis, PrEP) lub profilaktykę po ekspozycji (ang. Post-exposure Prophylaxis, PEP) oraz osoby które przerwały serię PEP po co najmniej dwóch dawkach szczepionki przeciw wściekliźnie wytworzonej na liniach komórkowych.

Osoby uprzednio zaszczepione powinny otrzymać po jednej dawce szczepionki domięśniowo, w dniu 0 i w dniu 3. Immunoglobulina przeciw wściekliźnie nie jest wskazana u osób wcześniej zaszczepionych.

Szczególna populacja – osoby z obniżoną odpornością

- **Profilaktyka przed ekspozycją**

U osób z obniżoną odpornością należy zastosować tradycyjny 3-dawkowy schemat szczepienia (przedstawiony w podpunkcie „profilaktyka przed ekspozycją”) oraz wykonać badanie serologiczne przeciwciał neutralizujących, od 2 do 4 tygodni po ostatniej dawce, aby potwierdzić ewentualną potrzebę podania dodatkowej dawki szczepionki.

- **Profilaktyka po ekspozycji**

U osób z obniżoną odpornością, należy stosować tylko pełny schemat szczepienia (wymieniony w podpunkcie „Profilaktyka po ekspozycji osób wcześniej nieuodpornionych”). Immunoglobulina przeciw wściekliźnie powinna być podana jednocześnie ze szczepionką dla dwóch kategorii ekspozycji: II i III (patrz Tabela 2).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy stosować taką samą dawkę jak u dorosłych (0,5 ml domięśniowo lub 0,1 ml śródskórnie).

Sposób podawania

- **Podanie domięśniowe (*im.*)**

Szczepionkę podaje się w przednio-boczną część mięśnia uda u niemowląt i małych dzieci oraz w mięsień naramienny u starszych dzieci i dorosłych.

- **Podanie śródskórne (*id.*)**

Szczepionkę najlepiej podawać w górną część ramienia lub w przedramię.

Nie podawać w okolicę mięśni pośladkowych.

Nie podawać donaczyniowo.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem szczepionki
Instrukcja dotycząca rekonstrukcji szczepionki przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Szczepienie przed ekspozycją

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, polimyksynę B, streptomycynę, neomycynę lub inny antybiotyk z tej samej grupy, lub na jakąkolwiek szczepionkę zawierającą te same składniki.

Szczepienie powinno być przełożone w przypadku gorączki lub ostrej choroby.

Szczepienie po ekspozycji

Z uwagi na śmiertelny przebieg potwierdzonego zakażenia wścieklizną, nie istnieją żadne

przeciwwskazania do stosowania szczepienia po ekspozycji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek, VERORAB może nie chronić 100% zaszczepionych.

Reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenie), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem, mogą wystąpić po jakimkolwiek szczepieniu, a nawet przed nim, jako psychogenna odpowiedź na ukłucie igłą. Może im towarzyszyć kilka objawów neurologicznych, takich jak przemijające zaburzenia widzenia i parestezje. Ważne jest, aby wdrożyć procedury zapobiegające zranieniu w wyniku omdleń.

Stosować ostrożnie u osób ze znaną alergią na polimyksynę B, streptomycynę, neomycynę lub inny antybiotyk z tej samej grupy.

Szczepionka VERORAB zawiera fenyloalaninę, potas i sól

- Szczepionka VERORAB zawiera 4,1 mikrogramów fenyloalaniny w każdej dawce 0,5 ml, co odpowiada 0,068 mikrograma/kg dla osoby o masie 60 kg. Fenyloalanina może być szkodliwa w przypadku pacjentów chorych na fenyloketonurię, rzadką chorobę genetyczną, w której fenyloalanina gromadzi się, ponieważ organizm nie może jej usunąć we właściwy sposób.
- Szczepionka VERORAB zawiera mniej niż 1 mmol potasu (39 mg) i sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu” i „wolną od sodu”.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy skrupulatnie przestrzegać zaleceń odnośnie schematu wstrzyknięć.

Gdy szczepionka podawana jest osobom z niedoborem odporności spowodowanym chorobą lub trwającym leczeniem immunosupresyjnym (jak kortykosteroidy), badanie serologiczne powinno być wykonane po 2 - 4 tygodniach po szczepieniu (patrz punkt 4.2).

Nie wstrzykiwać donaczyniowo. Przed wstrzyknięciem szczepionki upewnić się, że igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej po szczepieniu, w szczególności w przypadku szczepienia po ekspozycji osób ze znaną nadwrażliwością na polimyksynę B, streptomycynę, neomycynę lub inny antybiotyk z tej samej grupy.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, VERORAB powinien być podawany ostrożnie u osób z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ wstrzyknięcie domięśniowe może u tych osób wywołać krwawienie.

Dzieci i młodzież

Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym \leq 28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki immunosupresyjne, w tym długotrwała terapia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, mogą

wpłynąć niekorzystnie na wytwarzanie przeciwciał i spowodować, że szczepienie będzie nieskuteczne. Dlatego wskazane jest wykonanie badania serologicznego od 2 do 4 tygodni po ostatnim szczepieniu (patrz także punkt 4.2).

Szczepionka VERORAB może być podawana jednocześnie w dwa różne miejsca wstrzyknięcia z polisacharydową szczepionką przeciw durowi brzuszemu.

W przypadku jednoczesnego podania z jakimkolwiek innym produktem leczniczym, w tym z immunoglobulinami przeciw wścieklicznie, wstrzyknięcia należy wykonać w różne miejsca ciała przy użyciu osobnych strzykawek.

Ponieważ immunoglobulina przeciw wścieklicznie wpływa na rozwój odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących podawania immunoglobuliny przeciw wścieklicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jedno badanie toksyczności u zwierząt przeprowadzone z inną inaktywowaną szczepionką przeciw wścieklicznie VERORABVAX, nie wykazało szkodliwego wpływu na płodność samic ani na rozwój płodu.

Z danych otrzymanych do tej pory z ograniczonej liczby zastosowań szczepionki przeciw wścieklicznie (inaktywowany szczep „Wistar Rabies PM/WI38 1503-3M”) w okresie ciąży nie wynika szkodliwe działanie na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby szczepienie w czasie ciąży, w przypadku wysokiego ryzyka zakażenia, powinno być wykonywane zgodnie z zalecanym schematem szczepienia.

Karmienie piersią

Szczepionka może być stosowana w okresie karmienia piersią.

Płodność

Szczepionka VERORAB nie była oceniana pod kątem zaburzenia płodności mężczyzn lub kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po szczepieniu często zgłaszano zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które mogą przejściowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych ponad 13000 osób, w tym około 1000 dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki VERORAB.

Działania niepożądane były na ogół łagodne i występowały w ciągu 3 dni po szczepieniu. Większość reakcji ustępowała samoistnie w ciągu 1 do 3 dni od ich wystąpienia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi we wszystkich grupach wiekowych (z wyjątkiem niemowląt/małych dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy) były: ból głowy, złe samopoczucie, ból mięśni i ból w miejscu wstrzyknięcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Informacje o działaniach niepożądanych pochodzą z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu na całym świecie. W ramach każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, zgodnie z następującą klasyfikacją CIOMS:

- Bardzo często $\geq 10\%$;
- Często ≥ 1 i $< 10\%$;
- Niezbyt często $\geq 0,1$ i $< 1\%$;
- Rzadko $\geq 0,01$ i $< 0,1\%$;
- Bardzo rzadko $< 0,01\%$;
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Działania niepożądane | Dorośli 18 lat i starsi | Dzieci i młodzież mniej niż 18 lat |
|---|----------------------------|---------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | |
| Limfadenopatia | Często | Często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | |
| Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, pokrzywka, świąd) | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy | Częstość nieznana | Częstość nieznana |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | |
| Zmniejszenie apetytu | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Zaburzenia układu nerwowego | | |
| Ból głowy | Bardzo często | Bardzo często |
| Zawroty głowy/zaburzenia równowagi | Niezbyt często | - |
| Drażliwość (tylko u niemowląt/małych dzieci) | - | Bardzo często |
| Senność (tylko u niemowląt/małych dzieci) | - | Bardzo często |
| Bezsenność (tylko u niemowląt/małych dzieci) | - | Często |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | |
| Nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy, który może się utrzymywać | Częstość nieznana | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | |
| Duszność | Rzadko | - |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | |
| Nudności | Niezbyt często | - |
| Ból brzucha | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Biegunka | Niezbyt często | - |
| Wymioty | - | Niezbyt często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | |
| Ból mięśni | Bardzo często | Bardzo często |
| Ból stawów | Niezbyt często | - |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | |
| Ból w miejscu wstrzyknięcia | Bardzo często | Bardzo często |
| Rumień w miejscu wstrzyknięcia | Często | Często |
| Świąd w miejscu wstrzyknięcia | Często | - |
| Opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia | Często | Często |
| Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia | Często | - |
| Złe samopoczucie | Bardzo często | Bardzo często |
| Objawy grypopodobne | Często | - |
| Gorączka | Często | Często |
| Oslabienie | Niezbyt często | - |
| Dreszcze | Niezbyt często | Niezbyt często |
| Nieutulony płacz (tylko u niemowląt/małych dzieci) | - | Bardzo często |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionka przeciw wścieklicznie, inaktywowana, cały wirus,
Kod ATC: J07BG01

Mechanizm działania

Ochrona po szczepieniu jest zapewniana przez wytwarzanie przeciwciał neutralizujących wirusa wściekliczny (ang. rabies neutralizing antibodies, RNA).

Przeprowadzono badania kliniczne w celu oceny immunogenności szczepionki zarówno przed, jak i po ekspozycji. Miano przeciwciał neutralizujących wirusa wściekliczny $\geq 0,5$ j.m./ml jest uznawane za poziom ochronny.

Profilaktyka przed ekspozycją

W badaniach klinicznych, oceniających schemat 3-dawkowy (dzień 0, 7, 28 (lub 21)) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, wszystkie osoby osiągnęły odpowiednią odpowiedź immunologiczną z mianami przeciwciał neutralizujących w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml do 14 dnia po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego.

Dziesięcioletnia obserwacja u 49 pacjentów, którzy otrzymali 3-dawkowy schemat (dzień 0, 7, 28), a następnie dawkę przypominającą po 1 roku, wykazała utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej z mianami przeciwciał neutralizujących do 10 lat w przypadku 96,9% szczepionek.

Schemat tygodniowy podania szczepionki przed ekspozycją drogą domięśniową (*im.*) (jedna dawka 0,5 ml w dniu 0 oraz jedna dawka 0,5 ml w dniu 7) został oceniony w jednym badaniu (VAJ00001) z udziałem 75 osób (w tym 35 dzieci w wieku od 2 do 17 lat).

W 21 dniu, 98,6% osób osiągnęło miano przeciwciał neutralizujących w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml. Rok później, po symulowanej profilaktyce po ekspozycji (PEP) dwiema dawkami 0,5 ml wstrzykniętymi domięśniowo w odstępie 3 dni (w dniu 0 oraz w dniu 3) wykazano wysoką i szybką odpowiedź anamnesticzną (związaną z pamięcią immunologiczną) u wszystkich osób od dnia 7 (7 dni po pierwszej dawce PEP).

W 5 innych uzupełniających badaniach przeprowadzonych łącznie u 392 osób z zastosowaniem szczepionki VERORAB w tradycyjnym schemacie 3-dawkowym (w dniu 0, 7, 21 lub 28) drogą domięśniową, wszystkie osoby osiągnęły miano przeciwciał w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml w dniu 21 lub 28, po 2 dawkach (w dniu 0 oraz w dniu 7), tuż przed podaniem trzeciej dawki.

Schemat tygodniowy przed ekspozycją drogą śródskórną (dwie dawki 0,1 ml w dniu 0 oraz dwie dawki 0,1 ml w dniu 7) został oceniony w jednym badaniu u 75 osób (w tym 36 dzieci w wieku od 2 do 17 lat).

W dniu 21, 97,2% osób osiągnęło miano przeciwciał neutralizujących w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml. Rok później, po symulowanej profilaktyce po ekspozycji (PEP) dwiema dawkami 0,1 ml wstrzykniętymi śródskórnie w odstępie 3 dni (w dniu 0 oraz w dniu 3), wykazano wysoką i szybką odpowiedź anamnesticzną (związaną z pamięcią immunologiczną) u wszystkich osób od dnia 7, z wyjątkiem jednej osoby, która pozostała seronegatywna w każdym ocenianym punkcie czasowym, pomimo ukończenia wszystkich szczepień w badaniu.

W innym uzupełniającym badaniu przeprowadzonym u 430 osób, które otrzymały jedną dawkę 0,1 ml szczepionki VERORAB w dniu 0 oraz jedną dawkę 0,1 ml w dniu 7 drogą śródskórną, 99,1% osób osiągnęło miano przeciwciał w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml w dniu 21.

Profilaktyka po ekspozycji

W badaniach klinicznych oceniających 5-dawkowy schemat Essen (dzień 0, 3, 7, 14 i 28) i 4-dawkowy schemat Zagreb (2 dawki w dniu 0, następnie 1 dawka w dniu 7 i 21) zarówno u dzieci, jak i dorosłych szczepionka VERORAB pozwoliła osiągnąć odpowiednie miano przeciwciał neutralizujących ($\geq 0,5$ j.m./ml) u prawie wszystkich pacjentów do dnia 14 i u wszystkich do dnia 28.

Nieznacznie mniejsze średnie miano przeciwciał może być obserwowane gdy ludzka immunoglobulina przeciw wścieklicznie lub końska immunoglobulina przeciw wścieklicznie są podawane jednocześnie ze szczepionką przeciw wścieklicznie, ze względu na oddziaływanie na układ immunologiczny.

Skuteczność szczepionki VERORAB została oceniona u 44 dorosłych osób ugryzionych przez zwierzęta, u których potwierdzono wścieklicznę. Pacjenci otrzymali szczepionkę według 5-dawkowego schematu Essen (w dniu 0, 3, 7, 14 i 28, domięśniowo) oraz immunoglobulinę, jeśli była wskazana. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiła wściekliczna w czasie 3 lat po szczepieniu.

Dzieci i młodzież

Nie ma klinicznie istotnej różnicy w immunogenności szczepionki u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

W badaniu (VAJ00001) oceniającym tygodniowy schemat przed ekspozycją drogą śródskórną (dwie dawki 0,1 ml szczepionki VERORAB w dniu 0 i dwie dawki 0,1 ml w dniu 7) lub drogą domięśniową (jedna dawka 0,5 ml szczepionki VERORAB w dniu 0 i jedna dawka 0,5 ml w dniu 7) u 71 dzieci w wieku od 2 do 17 lat, wszystkie dzieci osiągnęły miano przeciwciał w surowicy $\geq 0,5$ j.m./ml w dniu 21.

Rok później, po symulowanej profilaktyce po ekspozycji (PEP) dwiema dawkami wstrzykniętymi domięśniowo lub śródskórnie w odstępie 3 dni (w dniu 0 oraz w dniu 3), wykazano wysoką i szybką odpowiedź anamnesticzną (związaną z pamięcią immunologiczną) u wszystkich osób od dnia 7.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzano badań farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek*:

Maltoza

20% roztwór albuminy ludzkiej

Podłoże Basal Medium Eagle: mieszanina soli mineralnych (w tym potas), witamin, dekstrozy i aminokwasów w tym fenyloalaniny.

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny i wodorotlenek sodu do ustalenia pH

* skład proszku przed etapem liofilizacji

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno łączyć w jednej strzykawce ani wstrzykiwać w to samo miejsce immunoglobulin przeciw wściekliźnie i szczepionki przeciw wściekliźnie.

Nie mieszać szczepionki VERORAB z innymi produktami leczniczymi lub innymi szczepionkami.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu/rekonstytucji:

- podanie domięśniowe: produkt należy zużyć natychmiast.
- podanie śródskórne: stabilność chemiczną i fizyczną po rekonstytucji wykazano przez 6 godzin w temperaturze 25 °C chroniąc przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania i stosowania odpowiedzialność ponosi użytkownik (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce ze szkła (typ I) z korkiem chlorobutylovym i wieczkiem + rozpuszczalnik po 0,5 ml w ampułko-strzykawce ze szkła (typ I) z zatyczką tłoka z chlorobutyłu lub bromobutyłu, z igłą – pudełko po 1, 10.

Proszek w fiolce ze szkła (typ I) z korkiem chlorobutylovym i wieczkiem + rozpuszczalnik po 0,5 ml w ampułce ze szkła (typ I) – pudełko po 5.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułko-strzykawki

Instrukcja użycia:

- Usunąć uszczelnienie fiolki z liofilizowanym proszkiem.
- Wkręcić tłok do strzykawki, jeśli jest dostarczany osobno.
- Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z liofilizowanym proszkiem.

- Delikatnie obracać fiolkę, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.
- Szczepionka po rekonstytucji powinna być przejrzysta, jednorodna i pozbawiona cząstek.
- Wyrzucić strzykawkę użytą do rekonstytucji szczepionki.
- Użyć nowej strzykawki z nową igłą do pobrania przygotowanej szczepionki.
- Należy wymienić igłę użytą do pobrania przygotowanej szczepionki na nową igłę do wstrzyknięcia domięśniowego lub śródskórnego. Długość igły używanej do podania szczepionki powinna być dostosowana do pacjenta.

Ampułki

Instrukcja użycia:

- Usunąć uszczelnienie fiolki z liofilizowanym proszkiem.
- Odłamać górną część ampułki. Nabrać rozpuszczalnik za pomocą strzykawki.
- Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki z liofilizowanym proszkiem.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.
- Szczepionka po rekonstytucji powinna być przejrzysta, jednorodna i pozbawiona cząstek.
- Pobrać zawiesinę za pomocą strzykawki.
- Należy wymienić igłę użytą do pobrania przygotowanej szczepionki na nową igłę do wstrzyknięcia domięśniowego lub śródskórnego. Długość igły używanej do podania szczepionki powinna być dostosowana do pacjenta.

Jeśli szczepionka VERORAB jest podawana **drogą domięśniową**, musi być zużyta natychmiast po rekonstytucji.

Jeśli szczepionka VERORAB jest podawana **drogą śródskórną**, szczepionkę można użyć w ciągu 6 godzin po rekonstytucji pod warunkiem przechowywania w temperaturze do 25 °C, chroniąc przed światłem. Po rekonstytucji w 0,5 ml rozpuszczalnika, dawki 0,1 ml szczepionki należy pobrać z fiolki zachowując warunki aseptyczne. Pozostałość może być użyta dla innego pacjenta. Przed każdym pobraniem delikatnie obracać fiolkę, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Należy użyć nowej igły i strzykawki do pobrania i podania każdej dawki szczepionki każdemu pacjentowi, by uniknąć zakażenia krzyżowego. Niezużyta szczepionkę należy wyrzucić po 6 godzinach.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon, Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 1983
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 lipca 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2022