

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:

Fenylalanin4,1 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 jämn 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.) eller 0,1 ml färdigberett vaccin intradermalt (i.d.) vid varje injektionsställe.

Preexpositionsprofylax

För primär preexpositionsimmunisering kan personer vaccineras enligt ett av de vaccinationsscheman som presenteras i tabell 1 och enligt lokala officiella rekommendationer om tillgängliga:

Tabell 1: Vaccinationsschema före exponering

	dag 0	dag 7	dag 21 eller dag 28
Intramuskulär administrering (0,5 ml per dos)			
Tredosschema i.m. administrering – 0,5 ml	1 dos	1 dos	1 dos
1-veckasschema ^a i.m. administrering – 0,5 ml	1 dos	1 dos	
Intradermal administrering (0,1 ml per dos)			
1-veckasschema ^a i.d. administrering – 0,1 ml	2 doser ^b	2 doser ^b	

a - Detta schema ska inte användas för immunsupprimerade personer (se underavsnittet "Immunsupprimerade personer")

b - En injektion i vardera arm (hos vuxna och äldre barn) eller i det anterolaterala området av vardera lår (hos spädbarn och småbarn)

Boosterdoser 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 eller en dos på 0,1 ml som ges intradermalt i enlighet med WHO:s rekommendationer.

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)).

Postexpositionspylax

Postexpositionspylax ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt exponering 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 virusdödande medel) utföras omedelbart eller så snart som möjligt efter exponering. Detta ska göras före administrering av vaccin eller rabiesimmunglobuliner, om sådana är nödvändiga.

Tabell 2: WHO:s riktlinjer för postexpositionsprofylax enligt allvarlighetsgraden för exponering (ska anpassas enligt lokala officiella rekommendationer).

Expositionskategori	Typ av exponering för husdjur eller vilt djur som misstänkts eller bekräftats ha rabies eller djur som inte är tillgängligt för testning	Rekommenderad Postexpositionsprofylax
I	Beröring eller utfodring av djur. Slickningar på intakt hud (ingen exponering).	Ingen, om tillförlitlig sjukdomshistoria finns. ^(a)
II	Nafsning på oskyddad hud. Mindre rivsår eller skrubbsår utan blödning (exponering)	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 exponering för fladdermus.
III	Enstaka eller flera transdermala bett ^(c) eller rivsår, slickningar på skadad hud eller kontamination av slemhinna med saliv (slickning), exponering för fladdermöss (kraftig exponering).	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 expositionskategori III, eftersom dessa områden har rikligt med nerver.

Postexpositionspylax 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 3.

Tabell 3: Postexpositionspylax 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-rabiesmittat.

I expositionsfall av kategori III ska rabiesimmunoglobuliner ges samtidigt med vaccinet (WHO-klassifikation, se tabell 2). Om möjligt ska varje dos av vaccinet administreras vid ett ställe som är långt ifrån administreringsställena för immunoglobulin.

Postexpositionspylax hos redan immuniserade personer

I enlighet med officiella rekommendationer gäller detta personer som redan har fått preexpositionspylax eller postexpositionspylax eller som avbröt postexpositionspylax 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

- Preexpositionspylax

Ett tredosschema ska användas (anges i underavsnittet "Preexpositionspylax") och serologiska prover avseende neutraliserande antikroppar ska tas 2–4 veckor efter den sista dosen för att bedöma eventuellt behov av en extra dos av vaccin.

- Postexpositionspylax

Ett fullständigt vaccinationsschema ska ges efter exponering. I expositionsfall av kategorierna II eller III ska rabiesimmunoglobulin ges samtidigt med vaccinet (se tabell 2).

Pediatrisk population

Barn ska få samma dos som vuxna.

Administreringssätt

- 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

Preexpositionspylax

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.

Postexpositionspylax

Eftersom fastställd rabiesinfektion alltid leder till döden, finns det inga kontraindikationer för postexpositionsvaccination.

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 iaktas 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 erhöles. Vid vaccination efter exponering 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

Nålskyddet 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 dos 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”.

Pediatrisk population

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under de första 48–72 timmarna efter administration av grundvaccinationsschemat till mycket premature 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 tyfoidvaccin 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 hos 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 bröstmjolk. Ingen risk har identifierats eller förväntas för spädbarn som får bröstmjolk.

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 studiedeltagare, 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. Reaktioner 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	Pediatrik 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	Mindre 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
Sömnlöshet (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 administreringsställe		
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	
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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 rabiesvirus (rabies virus neutralising antibodies, RVNA).

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

Preexpositionsprofylax

I kliniska studier där ett vaccinationsschema med 3 doser (dag 0, 7 och 28 [eller 21]) utvärderades både hos vuxna och barn uppnåddes ett tillräckligt immunsvaret och en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml inom 2 veckor hos alla studiedeltagare efter det första vaccinationsschemat.

En tioårsuppföljning hos 49 studiedeltagare som fick vaccinationsschemat med 3 doser (dag 0, 7 och 28), följda av en boosterdos efter 1 år, har visat att immunsvaret och RVNA-titern bibehölls i 10 år hos 96,9 % av studiedeltagarna.

I en studie (VAJ00001) på 75 studiedeltagare (inklusive 35 barn i åldern 2 till 17 år) utvärderades 1-veckasschemat före exponering genom i.m. administrering (en dos på 0,5 ml vid dag 0 och dag 7).

Vid dag 21 nådde 98,6 % av studiedeltagarna en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml.

Ett år senare, efter en simulerad postexpositionsprofylax (PEP) med två doser på 0,5 ml som injicerades intramuskulärt med 3 dagars mellanrum (vid dag 0 och dag 3), påvisades ett högt och snabbt anamnestic svar hos alla studiedeltagare från dag 7 (7 dagar efter den första PEP-dosen).

I 5 andra stödjande studier som genomfördes med Verorab hos sammanlagt 392 studiedeltagare i samband med en bedömning av ett tredosschema (vid dag 0, dag 7, dag 21 eller dag 28) genom i.m. administrering, nådde alla studiedeltagare en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml, vid dag 21 eller dag 28, efter de 2 doserna (vid dag 0 och dag 7), strax före injektion av den tredje dosen.

1-veckasschemat före exponering genom intradermal (i.d.) administrering (två doser på 0,1 ml vid dag 0 och två doser på 0,1 ml vid dag 7) utvärderades i en studie på 75 studiedeltagare (inklusive 36 barn från 2 till 17 år).

Vid dag 21 nådde 97,2 % av studiedeltagarna en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml.

Ett år senare, efter en simulerad PEP med två doser på 0,1 ml som injicerades intradermalt med 3 dagars mellanrum (vid dag 0 och dag 3), påvisades ett högt och snabbt anamnestic svar hos alla studiedeltagare från dag 7, förutom hos en studiedeltagare som förblev seronegativ vid varje tidpunkt trots att ha fullföljt alla studie vaccinationer.

I en annan stödjande studie som genomfördes hos 430 studiedeltagare som fick en dos på 0,1 ml av Verorab vid dag 0 och en dos på 0,1 ml vid dag 7 genom intradermal administrering, nådde 99,1 % av studiedeltagarna en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml vid dag 21.

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 en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml hos nästan alla vaccinerade studiedeltagare inom 14 dagar och hos alla studiedeltagare inom 28 dagar.

Under en fas 3-studie (RAB40) på 600 exponerade studiedeltagare 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 Thailand Röda Korset-schemat (Thailand Red Cross, TRC) (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) dokumenterades också dag 14 som en del av TRC-schemat. Nästan alla vaccinerade studiedeltagare (98,8 %) uppnådde en RVNA-nivå på $\geq 0,5$ IU/ml vid dag 14. Direkt jämförelse av immunogenicitet gjordes inte mellan dosering i muskeln (i.m) eller dosering i huden (i.d). Fem år senare bibehölls den skyddande RVNA-nivån hos mer än 84 % av de studiedeltagare som fick en 1 veckas behandling med 4 injektionsställen, med eller utan ERIG (84,8 % [112/132] respektive 97,6 % [123/126]), och hos 64,1 % (95 % KI: 55,1; 72,3) av de studiedeltagare (82/128) som fick TRC-schemat med ERIG.

Alla studiedeltagare skulle få Verorab-boostervaccination (simulerad PEP) i.d. med 4 injektionsställen 5 år efter primärschemat. Elva dagar efter boosterdosen uppnådde alla vaccinerade studiedeltagare en RVNA-nivå på $\geq 0,5$ IU/ml dag 14 (geometrisk medeltiter för antikroppar [GMT] mellan 138 och 193 IU/ml).

I en annan fas 3-studie (VRV09) som utvärderade TRC-schemat och dokumenterade IPC-schemat vid dag 14 som en del av TRC-schemat fick totalt 135 studiedeltagare (inklusive 56 barn i åldern 1 till 17 år och 79 vuxna i åldern 18 till 65 år) Verorab. Vuxna fick samtidigt rabiesimmunoglobulin från häst (ERIG) eller humant rabiesimmunoglobulin (HRIG) vid dag 0. Vid dag 14, bland deltagare med tillgängliga data, hade 98 % av barnen (48/49) en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. 51,9 % (28/54) och 55,6 % (5/9) av de vuxna som samtidigt fick HRIG respektive ERIG hade en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Vid dag 42 hade 100 % (37/37) av de vuxna som samtidigt fick HRIG och 100 % (52/52) av barnen en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Vid dag 90 hade 78,4 % (29/37) av de vuxna som samtidigt fick HRIG och 98,1 % (51/52) av barnen en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Det fanns inga data vid dag 42 och dag 90 för vuxna som fick ERIG.

IPC-schemat utvärderades också i en studie i verklig klinisk miljö (RAB56) på 112 exponerade studiedeltagare i åldern 3 till 71 år som fick Verorab. Fjorton studiedeltagare fick samtidigt ERIG vid dag 0. Alla studiedeltagare (n = 112) uppnådde en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml vid både dag 14 och dag 28.

Administrering av HRIG eller ERIG samtidigt med rabiesvaccinet kan orsaka något lägre medeltiter för RVNA på grund av immuninterferens.

Effekten av Verorab utvärderades hos 44 vuxna studiedeltagare som blivit bitna av djur med rabies i en klinisk fas 4-studie. Studiedeltagarna 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 studiedeltagare var vid liv 3 år efter postexpositionsprofylaxen.

Pediatrik population

Totalt sett tenderar andelen studiedeltagare med en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml att vara högre i den pediatrika populationen jämfört med den vuxna populationen.

Preexpositionsprofylax

I studien (VAJ00001) som utvärderade 1-veckasschemat före exponering genom intradermal administrering (två doser på 0,1 ml av Verorab vid dag 0 och två doser på 0,1 ml vid dag 7) eller genom intramuskulär administrering (en dos på 0,5 ml av Verorab vid dag 0 och en dos på 0,5 ml vid dag 7) hos 71 barn i åldern 2 till 17 år nådde alla barn en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml vid dag 21. Ett år senare, efter en simulerad PEP med två doser som injicerades med 3 dagars mellanrum (vid dag 0 och dag 3) intramuskulärt eller intradermalt, påvisades ett högt och snabbt anamnestiskt svar hos alla studiedeltagare från dag 7.

Postexpositionsprofylax

I fas 3-studien (RAB40) som utvärderade två i.d. PEP-scheman, 1-veckasschemat med 4 injektionsställen (4 doser på 0,1 ml dagligen dag 0, dag 3 och dag 7) med och utan ERIG vid dag 0, och TRC-schemat (2 doser på 0,1 ml dagligen dag 0, dag 3, dag 7 och dag 28) med ERIG vid dag 0 och som även dokumenterade IPC-schemat (2 doser på 0,1 ml dagligen dag 0, dag 3 och dag 7) vid dag 14 som en del av TRC-schemat, fick totalt 319 exponerade barn i åldern 11 månader till 17 år Verorab. Vid dag 14 nådde alla barn med tillgängliga data en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Elva dagar efter simulerad PEP med ett i.d. schema med ”4 doser under ett besök” (boosterdos) hade alla barn en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml.

I den andra fas 3-studien (VRV09), som utvärderade TRC-schemat och dokumenterade IPC-schemat vid dag 14 som en del av TRC-schemat, fick totalt 56 barn i åldern 1 till 17 år Verorab. Vid dag 14, bland barnen med tillgängliga data, nådde 98 % (48/49) en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Vid dag 42 nådde 100 % av barnen (52/52) en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml. Vid dag 90 hade 98,1 % (51/52) av barnen fortfarande en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml.

I studien i verklig klinisk miljö (RAB56) som också utvärderade IPC-schemat fick totalt 55 exponerade barn i åldern 3 år eller äldre Verorab. Vid både dag 14 och dag 28 nådde 100 % av barnen (n = 55) en RVNA-titer på $\geq 0,5$ IU/ml.

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).
- Saltsyra 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

4 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 injektionsflaskor och sprutor.

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 injektionsflaskor och sprutor.

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 personen.

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 vätskan till injektionsvätska, med aseptisk teknik, ska varje dos på 0,1 ml tas från injektionsflaskan. Resten kan användas till en annan person. 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 person 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 Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64214

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-07-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-14