

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

VERORAB, prášok a vehikulum na injekčnú suspenziu
Očkovacia látka proti besnote, inaktivovaná

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii s 0,5 ml vehikula, jedna injekčná liekovka obsahuje:

Vírus besnoty^a, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M kmeň, (inaktivovaný)..... 3,25 IU^b

^a pomnožený na VERO bunkách

^b množstvo merané ELISA testom podľa medzinárodných štandardov

Pomocné látky so známym účinkom:

Fenylalanín.....4,1 mikrogramov

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a vehikulum na injekčnú suspenziu.

Pred rekonštitúciou je prášok biela a homogénna peleta.

Vehikulum je číra a bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Očkovacia látka VERORAB je indikovaná ako pred-expozičná a post-expozičná profylaxia besnoty vo všetkých vekových skupinách (pozri časti 4.2 a 5.1).

VERORAB sa má použiť v súlade s oficiálnymi národnými odporúčaniami.

Pred-expozičná profylaxia besnoty (pred-expozičné očkovanie)

Pred-expozičné očkovanie sa odporúča osobám, ktoré sú vystavené vysokému riziku infekcie vírusom besnoty.

Zaočkovať treba všetky osoby, ktoré sú vystavené trvalému riziku infekcie, ako sú napríklad pracovníci v diagnostických, výskumných a výrobných laboratóriách, ktorí pracujú s vírusom besnoty. Imunita sa má udržiavať podaním posilňovacích dávok a kontrolovať sérologickými testami (pozri časť 4.2).

Očkovanie sa taktiež odporúča pre nasledujúce kategórie osôb, ktoré sú vystavené zvýšenému riziku infekcie:

- veterinárov, ich asistentov, chovateľov zvierat (vrátane tých, ktorí pracujú s netopiermi), lesných správcov (horárov), preparátorov zvierat.
- osoby, ktoré prichádzajú do kontaktu so zvieratami s podozrením na besnotu (napríklad psy, mačky, veveričky, kuny, netopiere).

- deti a dospelých žijúcich alebo cestujúcich v enzootických oblastiach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Intramuskulárne (i.m.) podanie: odporúčaná dávka je 0,5 ml rekonštituovanej očkovacej látky.

Intradermálne (i.d.) podanie: odporúčaná dávka je 0,1 ml rekonštituovanej očkovacej látky do každého miesta podania injekcie.

Pred-expozičná profylaxia

Na pred-expozičnú imunizáciu môžu byť osoby s oslabenou imunitou očkované podľa jednej z očkovacích schém uvedených v tabuľke 1 a podľa národných oficiálnych odporúčaní, ak sú dostupné:

Tabuľka 1: Pred-expozičné vakcinačné schémy

	0. deň (D0)	7. deň (D7)	21. deň (D21) alebo 28. deň (D28)
Intramuskulárne podanie (0,5 ml na dávku)			
Konvenčná schéma i.m. podanie – 0,5 ml	1 dávka	1 dávka	1 dávka
Jednotýždňová schéma ^a i.m. podanie – 0,5 ml	1 dávka	1 dávka	
Intradermálne podanie (0,1 ml na dávku)			
Jednotýždňová schéma ^a i.d. podanie – 0,1 ml	2 dávky ^b	2 dávky ^b	

a – Táto schéma sa nemá používať u osôb s oslabenou imunitou (pozri časť „Osobitná populácia – osoby s oslabenou imunitou“).

b - Jedna injekcia sa podáva do každého ramena (dospelí a deti) alebo do každého anterolaterálneho stehna (dojčatá a batolátá).

Podľa miestnych oficiálnych odporúčaní môžu byť na základe rizikových faktorov a serologických výsledkov indikované posilňujúce (booster) dávky.

VERORAB sa môže podať ako booster (posilňujúca dávka) po základnom očkovaní očkovacou látkou proti besnote vyrobenou na bunkových kultúrach (očkovacia látka proti besnote pripravená na VERO bunkách alebo na ľudských diploidných bunkách (HDCV)).

Post-expozičná profylaxia

Post-expozičná profylaxia sa má začať čím skôr pri podozrení na expozíciu infekcie spôsobenej vírusom besnoty a má zahŕňať správnu starostlivosť o rany, očkovanie a v prípade potreby aj liečbu RIG.

Vo všetkých prípadoch je potrebné okamžite po expozícii, alebo hneď ako je to možné, zabezpečiť správne ošetrenie poranenia (dôkladné vypláchnutie a umytie všetkých rán a škrabancov po uhryznutí mydlom alebo čistiacim prostriedkom a veľkým množstvom vody a/alebo virucídnou látkou). Ošetrenie sa musí vykonať pred podaním očkovacej látky proti besnote alebo imunoglobulínu proti besnote, ak sú indikované.

Podanie očkovacej látky proti besnote sa musí vykonať presne v súlade s typom expozície, imunitným

stavom pacienta a stavom zvierat'a vzhľadom na besnotu (podľa oficiálnych národných odporúčaní, pozri Tabuľku 2 pre WHO odporúčania).

Post-expozičná profylaxia sa musí vykonať pod lekársnym dohľadom. Ak je to možné, podľa národného oficiálneho odporúčania o post-expozičnej profylaxii sa má post-expozičná profylaxia vykonať na špecializovanom oddelení.

Ak je to potrebné, liečba sa môže doplniť podaním profylaktickej dávky očkovacej látky proti tetanu a antibiotickej liečby, aby sa zabránilo rozvoju iných infekcií, než je besnota.

Tabuľka 2: WHO kategórie závažnosti kontaktu

Kategória kontaktu	Typ kontaktu s domácim alebo divým zvierat'om podozrivým na besnotu alebo so zvierat'om, u ktorého bola besnota potvrdená alebo so zvierat'om, ktoré nie je možné otestovať	Odporúčaná post-expozičná profylaxia
I.	Dotýkanie sa alebo kŕmenie zvierat'a. Lízanie neporušenej kože. (žiadny kontakt)	Žiadna, ak je k dispozícii spoľahlivá anamnéza. ^a
II.	Okusovanie nezakrytej kože. Menšie škrabance alebo odreniny bez krvácania. (kontakt)	Okamžite podajte očkovaciu látku proti besnote. Prerušte liečbu, ak je zviera zdravé 10 dní ^b počas pozorovania, alebo ak spoľahlivé laboratórium dokáže vhodnými diagnostickými metódami, že zviera je negatívne na besnotu. Ak je prítomný kontakt s netopierom, liečte ako kategóriu III.
III.	Jedno alebo viacero transdermálnych ^c pohryznutí alebo škrabancov, kontaminácia sliznice alebo poškodenej kože slinami po olizovaní zvierat'om, priamy kontakt s netopiermi. (závažný kontakt)	Okamžite podajte očkovaciu látku proti besnote a imunoglobulín proti besnote, najlepšie čím skôr po začatí post-expozičnej profylaxie. Do 7 dní od podania prvej dávky očkovacej látky možno injekčne podať imunoglobulín proti besnote. Prerušte liečbu, ak je zviera zdravé 10 dní počas pozorovania, alebo ak spoľahlivé laboratórium dokáže vhodnými diagnostickými technikami, že zviera je negatívne na besnotu.

^a Liečbu možno odsunúť, ak sa zjavne zdravý pes alebo mačka v alebo z nízko rizikovej oblasti umiestni na pozorovanie.

^b Toto pozorovacie obdobie platí iba pre psy a mačky. Okrem ohrozených alebo vymierajúcich druhov, sa majú ostatné domáce a divé zvieratá podozrivé z besnoty usmrtiť a tkanivá sa majú spoľahlivými laboratórnymi technikami vyšetriť na prítomnosť antigénov besnoty.

^c Uhryznutia, najmä na hlave, krku, tvári, rukách a genitáliách sú III. kategóriou kontaktu, vzhľadom na bohatú inerváciu týchto oblastí.

Tabuľka 3: Postup v závislosti na stave zvierat'a

Okolnosti	Postup činností		Poznámky
	Zviera	Pacient	
Zviera nie je k dispozícii. Podozrivé alebo nepodozrivé okolnosti		Ošetrovanie v stredisku antirabickej liečby.	Očkovanie ^b sa musí vždy dokončiť.
Mŕtve zviera Podozrivé alebo nepodozrivé okolnosti	Pošlite mozog do schváleného laboratória na analýzu.	Ošetrovanie v stredisku antirabickej liečby.	Liečbu ^b ukončíte, ak sú analýzy negatívne, inak pokračujte v liečbe.
Živé zviera Nepodozrivé okolnosti	Dajte ho veterinárne pozorovať ^a .	Rozhodnutie o odložení antirabickej liečby.	Pokračujte v liečbe ^b podľa výsledku veterinárneho pozorovania zvierat'a.
Živé zviera Podozrivé okolnosti	Dajte ho veterinárne pozorovať ^a .	Ošetrovanie v stredisku antirabickej liečby.	Liečbu ukončíte ^b , ak veterinárne pozorovanie vyvráti počiatočné pochybnosti, inak v liečbe pokračujte.

^a Zviera musí byť vyšetrené v deň, kedy pohryzlo človeka. Kontrola jeho zdravotného stavu sa vykonáva na 5. deň a 14. deň. Podľa odporúčaní WHO je minimálna doba veterinárneho pozorovania 10 dní pre psov a mačky.

^b Liečba sa odporúča podľa závažnosti poranenia: pozri Tabuľku 1.

Post-expozičné očkovanie sa musí vykonať pod lekársym dohľadom, v niektorých krajinách v špecializovanom stredisku pre očkovanie proti besnote (antirabické centrum) a to čo najskôr po expozícii.

Post-expozičná profylaxia neimunizovaných osôb

- schéma Essen - očkovacia látka sa má podať intramuskulárne na 0. deň (D0), na 3. deň (D3), na 7. deň (D7), na 14. deň (D14) a na 28. deň (D28) (5 injekcií po 0,5 ml).

alebo

- schéma Zagreb (schéma 2-1-1) - očkovacia látka sa má podať intramuskulárne: jedna dávka je podaná do oblasti pravého deltového svalu a jedna dávka je podaná do oblasti ľavého deltového svalu na 0. deň (D0), potom je jedna dávka podaná do oblasti deltového svalu na 7. deň (D7) a na 21. deň (D21) (4 injekcie po 0,5 ml). U malých detí sa má očkovacia látka podať do anterolaterálnej oblasti stehenného svalu.

Kým nie je možné preukázať posudkom od veterinárneho lekára, že zviera nemá besnotu, očkovanie sa nesmie prerušiť (vyšetrením zvierat'a a/alebo laboratórnou analýzou).

Pre III. kategóriu kontaktu (pozri Tabuľku 2), sa má podať spolu s očkovacou látkou aj imunoglobulín proti besnote. V tomto prípade sa má očkovacia látka podať kontra-laterálne, ak je to možné.

Viac informácií si, prosím, pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku imunoglobulínu proti besnote, ktorý používate.

Post-expozičná profylaxia plne imunizovaných jedincov

Podľa WHO odporúčani sú plne imunizovanými osobami tí pacienti, ktorí môžu predložiť doklad o úplnej PrEP (pred-expozičnej profylaxii) alebo PEP (post-expozičnej profylaxii) alebo osoby, u ktorých bola PEP prerušená po minimálne dvoch dávkach celobunkovej očkovacej látky proti besnote.

Plne imunizovaní jedinci majú dostať jednu dávku intramuskulárne v deň 0 a deň 3. U imunizovaných osôb nie je indikovaný imunoglobulín proti besnote.

Osobitná populácia – osoby s oslabenou imunitou

- Pred-expozičná profylaxia

U osôb s oslabenou imunitou sa majú použiť konvenčné 3-dávkové očkovacie schémy (uvedené v podčasti „Pred-expozičná profylaxia“) a má sa vykonať sérologické vyšetrenie neutralizačných protilátok 2 až 4 týždne po poslednej dávke, čo umožní posúdiť možnú potrebu ďalšej dávky očkovacej látky.

- Post-expozičná profylaxia

U osôb s oslabenou imunitou sa má očkovať podľa úplnej vakcinačnej schémy (uvedenej v podčasti Pod-expozičná profylaxia neimunizovaných osôb). V oboch kategóriách kontaktu II & III sa má súčasne s očkovaním podať imunoglobulín proti besnote (pozri Tabuľku 2).

Pediatrická populácia

Pediatrickí jedinci dostávajú rovnakú dávku ako dospelí (0,5 ml intramuskulárne alebo 0,1 ml intradermálne).

Spôsob podávania:

- Intramuskulárne podanie (i.m.)

Očkovacia látka sa podáva intramuskulárne, spravidla do anterolaterálnej oblasti stehenného svalu u dojčiat a malých detí a do deltového svalu u starších detí a dospelých.

- Intradermálne podanie (i.d.)

Očkovacia látka sa prednostne podáva do hornej časti ramena alebo predlaktia.

Nepodávajte do sedacieho svalu.

Nepodávajte intravaskulárne.

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou alebo podaním lieku

Pokyny na rekonštitúciu očkovacej látky pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Pred-expozičné očkovanie

Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, na polymyxín B, streptomycín, neomycín alebo na antibiotiká rovnakej skupiny alebo na predchádzajúce podanie akejkoľvek očkovacej látky obsahujúcej tie isté zložky.

Očkovanie sa má odložiť v prípade horúčky alebo akútneho ochorenia.

Post-expozičné očkovanie

Vzhľadom na to, že potvrdená infekcia besnotou má smrteľné následky, post-expozičné očkovanie nemá žiadne kontraindikácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Tak ako u všetkých očkovacích látok, nemusí očkovanie s VERORABom ochrániť 100% zaočkovaných osôb.

Používajte opatrne u jedincov so známou alergiou na polymyxín B, streptomycín, neomycín (v očkovacej látke prítomné v stopových množstvách), alebo na akékoľvek antibiotikum z rovnakej skupiny.

Opatrenia pri používaní

Treba starostlivo dodržiavať odporúčanú očkovaciu schému.

U osôb so známou imunodeficienciou v dôsledku imunosupresívneho ochorenia alebo imunosupresívnej terapie (napr. kortikosteroidmi) možno sérologický test vykonať o 2-4 týždne po očkovaní (pozri časť 4.2).

Neaplikujte intravaskulárne. Presvedčte sa, že injekčná ihla neprenikla do krvnej cievy.

Tak ako to je u iných injekčne podávaných očkovacích látok, pre prípad vzniku zriedkavej anafylaktickej reakcie po podaní očkovacej látky, a to najmä v prípade post-expozíčného očkovania u pacientov so známou precitlivosťou na polymyxín B, streptomycín, neomycín alebo akékoľvek antibiotikum z rovnakej skupiny, musí byť ľahko dostupná zodpovedajúca lekárska starostlivosť a dohľad.

Po očkovaní alebo i pred ním sa môžu vyskytnúť reakcie s úzkostnými stavmi, vrátane vazovagálnych reakcií (synkopa), hyperventilácie alebo stresových reakcií ako psychogénna reakcia na injekčnú ihlu. Tá môže byť sprevádzaná rôznymi neurologickými príznakmi, akými sú prechodné poruchy zraku a parestézia. Je dôležité zaviesť postupy zamedzujúce výskytu zranení následkom upadnutia do mdlôb.

Tak ako to je u iných injekčne podávaných očkovacích látok, aj VERORAB sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s trombocytopéniou alebo poruchami zrážanlivosti krvi, keďže intramuskulárna injekcia môže u týchto jedincov spôsobiť krvácanie.

Ochranný uzáver naplnenej striekačky obsahuje prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu u jedincov citlivých na latex.

VERORAB obsahuje fenylalanín, draslík a sodík

- VERORAB obsahuje 4,1 mikrogramov fenylalanínu v každej 0,5 ml dávke, čo zodpovedá 0,068 mikrogramom/kg u osoby s hmotnosťou 60 kg. Fenylalanín môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (*phenylketonuria*, PKU), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.
- VERORAB obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) a menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka a zanedbateľné množstvo sodíka.

Naplnené injekčné striekačky bez injekčnej ihly

Ochranný uzáver naplnenej injekčnej striekačky bez injekčnej ihly obsahuje prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý u osôb citlivých na latex, môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu.

Pediatrická populácia

Pri podávaní dávok základného očkovania veľmi predčasne narodeným deťom (narodené v ≤ 28 . týždni gravidity) a obzvlášť deťom, ktoré majú v anamnéze nezrelosť dýchacej sústavy, sa má zvážiť

potenciálne riziko apnoe a potreba monitorovania dýchacích funkcií v priebehu 48-72 hodín po očkovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Imunosupresívna liečba, vrátane dlhodobej liečby systémovými kortikosteroidmi môže interferovať s tvorbou protilátok a môže spôsobiť zlyhanie očkovania. Preto sa odporúča vykonať sérologické vyšetrenie 2 až 4 týždne po poslednej injekcii (pozri tiež časť 4.2).

VERORAB sa môže podávať súbežne s polysacharidovou očkovacou látkou proti brušnému týfusu, do dvoch odlišných miest na injekciu.

Pri súbežnom podávaní s akýmkoľvek inými liekmi, vrátane imunoglobulínov proti besnote, sa musia použiť samostatné injekčné striekačky a odlišné miesta vpichu injekcie.

Keďže imunoglobulín proti besnote interferuje s tvorbou imunitnej odpovede na očkovaciu látku, musia sa striktne dodržiavať odporúčania o podaní imunoglobulínu proti besnote.

4.6 Fertilia, gravidita a laktácia

Gravidita

Klinické použitie očkovacej látky proti besnote (inaktivovaná očkovacia látka "kmeň WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M") počas obmedzeného počtu tehotenstiev nepreukázalo doteraz žiadne malformácie alebo fetotoxické účinky.

Vzhľadom na závažnosť tohto ochorenia, v prípade vysokého rizika kontaminácie sa má očkovanie v priebehu tehotenstva vykonať v súlade s obvyklou očkovacou schémou.

Dojčenie

Očkovacia látka sa môže podať počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv VERORABu na zhoršenie mužskej alebo ženskej plodnosti nebol hodnotený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po očkovaní boli často hlásené prípady závratov (pozri časť 4.8). Tie môžu dočasne ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách dostalo aspoň jednu dávku VERORABu viac ako 13 000 osôb, vrátane približne 1 000 detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Nežiaduce účinky mali zvyčajne miernu intenzitu a objavili sa do 3 dní od očkovania. Väčšina reakcií spontánne odznela počas 1 až 3 dní od vzniku.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami vo všetkých vekových skupinách (okrem dojčiat/batoliat mladších ako 24 mesiacov) boli bolesť hlavy, nevoľnosť, myalgia a bolesť v mieste injekcie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Informácie o nežiaducej udalosti sa získavajú z klinických štúdií a z celosvetových postmarketingových skúseností. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, s použitím nasledujúceho frekvenčného hodnotenia CIOMS:

Veľmi časté ≥ 10 %;Časté ≥ 1 a < 10 %;Menej časté $\geq 0,1$ a < 1 %;Zriedkavé $\geq 0,01$ a $< 0,1$ %;Veľmi zriedkavé $< 0,01$ %;

Neznáme (z dostupných údajov)

Nežiaduca reakcia	Dospelí vo veku 18 rokov a starší	Pediatrická populácia, mladšia ako 18 rokov
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Lymfadenopatia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému		
Reakcie z precitlivenosti (napr. vyrážka, urtikária, pruritus)	Menej časté	Menej časté
Anafylaktické reakcie a angioedém	Neznáme	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy		
Znížená chuť do jedla	Menej časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté
Závrat/vertigo	Menej časté	-
Podráždenosť (iba u dojčiat/batoliat)	-	Veľmi časté
Ospalosť (iba u dojčiat/batoliat)	-	Veľmi časté
Nespavosť (iba u dojčiat/batoliat)	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu		
Náhla strata sluchu, ktorá môže pretrvávať	Neznáme	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Dyspnoe	Zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Nauzea	Menej časté	-
Bolesť brucha	Menej časté	Menej časté
Hnačka	Menej časté	-
Vracanie	-	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Bolesť svalov	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesť kostí	Menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Bolesť v mieste vpichu injekcie	Veľmi časté	Veľmi časté
Sčervnenie v mieste vpichu injekcie	Časté	Časté
Pruritus v mieste vpichu injekcie	Časté	-
Opuch v mieste vpichu injekcie	Časté	Časté
Stvrdnutie v mieste vpichu injekcie	Časté	-
Malátnosť	Veľmi časté	Veľmi časté
Príznaky podobné chrípke	Časté	-
Horúčka	Časté	Časté
Telesná slabosť	Menej časté	-
Zimnica	Menej časté	Menej časté

Neutíchajúci plač (iba u dojčiat/batoliat)	-	Veľmi časté
--	---	-------------

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti besnote
ATC kód: J07BG01

Mechanizmus účinku

Ochrana po očkovaní je zabezpečená tvorbou neutralizačných protilátok proti besnote (*rabies neutralizing antibodies*, RNA).

Boli vykonané klinické štúdie za účelom vyhodnotenia imunogenicity očkovacej látky pri pred-expozičných aj post-expozičných situáciách. Titer neutralizačných protilátok proti besnote $\geq 0,5$ IU/ml sa považuje za poskytujúci ochranu.

Pred-expozičná proxiylaxia

V klinických skúšaníach, ktoré hodnotili 3-dávkovú schému (D0, D7, D28 (alebo D21)) u dospelých a detí dosiahli všetci jedinci adekvátnu imunitnú odpoveď s titrom sérum neutralizačných protilátok $\geq 0,5$ IU/ml do 14. dňa (D14) od ukončenia základného cyklu očkovania.

Následné 10-ročné sledovanie 49 pacientov, ktorí dostali 3-dávkový režim (D0, D7, D28), s následnou booster dávkou po 1 roku preukázal pretrvávanie imunitnej odpovede s titrom neutralizačných protilátok až počas obdobia 10 rokov u 96,9 % očkovaných.

Jednotýždňová pred-expozičná schéma s intramuskulárnym podávaním (jedna 0,5 ml dávka na 0. deň (D0) a jedna 0,5 ml dávka na 7. deň (D7)) sa hodnotila v jednej štúdii (VAJ00001) u 75 osôb (vrátane 35 detí od 2 do 17 rokov).

98,6 % osôb dosiahlo titer protilátok v sére $\geq 0,5$ IU/ml na 21. deň.

O rok neskôr, po simulovanej PEP s dvomi 0,5 ml dávkami podanými intramuskulárne s odstupom 3 dní (na 0. deň a na 3. deň), sa u všetkých osôb od 7. dňa (7 dní po 1. dávke PEP) preukázala vysoká a rýchla anamnestická odpoveď.

V 5 ďalších podporných štúdiách vykonaných s VERORABom s celkovo 392 osobami v kontexte hodnotenia konvenčnej 3-dávkovej schémy (na D0, D7, D21 alebo D28) s intramuskulárnym podávaním, všetky osoby dosiahli titer protilátok v sére $\geq 0,5$ IU/ml na 21. deň alebo na 28. deň, po 2 dávkach (v D0 a D7) tesne pred podaním tretej dávky.

Jednotýždňová pred-expozičná schéma s intradermálnym podávaním (dve 0,1 ml dávky na 0. deň a dve 0,1 ml dávky na 7. deň) sa hodnotila v jednej štúdii so 75 osobami (vrátane 36 detí od 2 do 17 rokov).

97,2 % osôb dosiahlo titer protilátok v sére $\geq 0,5$ IU/ml v 21. deň.

O rok neskôr, po simulovanej PEP s dvomi 0,1 ml dávkami podanými intradermálne s odstupom 3 dní

(na 0. deň a na 3. deň), sa preukázala vysoká a rýchla anamnestická odpoveď u všetkých osôb od 7. dňa, s výnimkou jednej osoby, ktorá ostala séroneгатívna v každom časovom bode napriek absolvovaniu všetkých skúšaných očkovaní.

V ďalšej podpornej štúdií vykonanej so 430 osobami, ktorí dostali jednu 0,1 ml dávku intradermálne VERORABu na 0. deň a jednu 0,1 ml dávku na 7. deň, titer sérových protilátok $\geq 0,5$ IU/ml na 21. deň dosiahol 99,1 % osôb.

Post-expozičná profylaxia

V klinických skúšaníach, ktoré hodnotili 5-dávkovú schému Essen (D0, D3, D7, D14 a D28) a 4-dávkovú schému Zagreb (2 dávky na 0. deň, potom 1 dávka na 7. deň aj 21. deň) u detí aj dospelých, vyvolal VERORAB adekvátny titer neutralizačných protilátok ($\geq 0,5$ IU/ml) u väčšiny osôb do 14. dňa a u všetkých do 28. dňa.

Ak sú ľudské imunoglobulíny proti besnote (HRIG) alebo konské imunoglobulíny proti besnote (ERIG) podané súbežne s očkovacou látkou proti besnote, môže byť pozorovaný mierne nižší priemer títrov neutralizačných protilátok a to kvôli imunitnej interferencii.

Účinnosť VERORABu sa hodnotila u 44 dospelých jedincov pohryznutých zvierat'om, u ktorého bola potvrdená besnota. Jedinci boli očkovaní podľa 5-dávkovej Essen schémy (D0, D3, D7, D14 a D28 intramuskulárne) a podľa potreby imunoglobulínom. U žiadneho z týchto jedincov sa do 3 rokov od očkovania nerozvinula besnota.

Pediatrická populácia

Neexistuje klinicky významný rozdiel v imunogenicite očkovacej látky u pediatrickej populácie v porovnaní s dospelými.

V štúdií (VAJ00001), v ktorej sa hodnotila jednotýždňová pred-expozičná schéma s intradermálnym podávaním (dve 0,1 ml dávky VERORABu na 0. deň a dve 0,1 ml dávky na 7. deň) alebo s intramuskulárnym podávaním (jedna 0,5 ml dávka VERORABu na 0. deň a jedna 0,5 ml dávka na 7. deň) 71 deťom vo veku od 2 do 17 rokov, sa dosiahol titer protilátok v sére $\geq 0,5$ IU/ml na 21. deň u všetkých detí.

O rok neskôr, po simulovanej PEP s dvomi dávkami podanými s odstupom 3 dní (na D0 a D3) i.m. alebo i.d. cestou, bola u všetkých osôb od 7. dňa preukázaná vysoká a rýchla anamnestická odpoveď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie neboli vykonané.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity na zvieratách (akútnej, subakútnej a chronickej toxicity) nenaznačujú žiadne toxické účinky alebo orgánovú toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

maltóza

20 % roztok ľudského albumínu

Eaglovo bazálne médium: zmes minerálnych solí (vrátane draslíka), vitamínov, dextrózy

a aminokyselín (vrátane L-fenylalanínu),
voda na injekciu
kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na úpravu pH
*zloženie prášku pred lyofilizáciou.

Vehikulum:

chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Imunoglobulín proti besnote a očkovacia látka proti besnote sa nikdy nesmú miešať v tej istej injekčnej striekačke alebo aplikovať na to isté miesto.
VERORAB sa nesmie miešať s inými liekmi alebo inými očkovacími látkami.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení/rekonštitúcii:

- Na intramuskulárne podanie: liek sa má použiť okamžite.
- Na intradermálne podanie: Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii sa preukázala počas 6 hodín pri teplote 25°C, chránená pred svetlom. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania a použitia (pozri časť 6.6) zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlorobutyl) a uzáverom + 0,5 ml vehikula v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestom (chlorobutyl alebo bromobutyl). Balenie 1 alebo 10 dávok.

Ochranný uzáver naplnenej injekčnej striekačky bez injekčnej ihly obsahuje prírodný kaučuk (derivát latexu).

Prášok a vehikulum v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou a uzáverom.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka s práškom (1 dávka) + 1 naplnená injekčná striekačka s 0,5 ml vehikula

10 injekčných liekoviek s práškom + 10 naplnených injekčných striekačiek s vehikulom

10 dávok prášku v injekčnej liekovke + 5,0 ml vehikula v injekčnej liekovke

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená injekčná striekačka

Pokyny na manipuláciu

- odstráňte bezpečnostný kryt z injekčnej liekovky s lyofilizovaným práškom
- nasadte piest na injekčnú striekačku, ak je pribalený samostatne.

- k injekčnej striekačke pripojte injekčnú ihlu na rekonštitúciu (pre injekčné striekačky bez pripojenej ihly).
- vstreknite vehikulum do injekčnej liekovky s lyofilizovaným práškom.
- jemne krúžte injekčnou liekovkou, aby sa vytvorila homogénna suspenzia.
- rekonštituovaná očkovacia látka má byť číra, homogénna a bez voľných častíc.
 - pre injekčné striekačky s pripojenou ihlou
 - odstráňte injekčnú striekačku, ktorá bola použitá na rekonštitúciu očkovacej látky a zlikvidujte ju
 - na natiehnutie rekonštituovanej očkovacej látky použite novú injekčnú striekačku s novou injekčnou ihlou
 - pre injekčné striekačky bez priloženej injekčnej ihly v balení:
 - pomocou striekačky natiahnite suspenziu
- ihlu použitú na natiehnutie rekonštituovanej očkovacej látky nahraďte novou injekčnou ihlou určenou na intramuskulárnu alebo intradermálnu injekciu. Dĺžka injekčnej ihly určenej na podanie očkovacej látky sa má prispôbiť pacientovi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Ak sa VERORAB podáva **intramuskulárne**, liek sa po rekonštitúcii musí použiť okamžite.

Ak sa VERORAB podáva **intradermálne**, očkovacia látka sa môže použiť do 6 hodín po rekonštitúcii za predpokladu, že sa uchováva pri teplote nie vyššej ako 25°C a je chránená pred svetlom. Po rekonštitúcii s 0,5 ml vehikula s použitím aseptickéj techniky sa z injekčnej liekovky majú odobrať dávky v množstve 0,1 ml očkovacej látky. Zvyšné množstvo očkovacej látky sa môže použiť pre iného pacienta. Pred každým natiehnutím očkovacej látky, jemne krúžte injekčnou liekovkou, kým sa nedosiahne homogénna suspenzia. Na natiehnutie a podanie každej dávky očkovacej látky pre každého pacienta sa musí použiť nová sterilná injekčná ihla a injekčná striekačka, aby sa predišlo krížovej infekcii. Nepoužitá očkovacia látka sa musí po 6 hodinách zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon, Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0123/90-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. januára 1990
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2023