

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Verorab, pulver og solvens til injektionsvæske, suspension, fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

33268

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Verorab

Rabiesvaccine, inaktiveret

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Efter rekonstitution med 0,5 ml solvens indeholder 1 hætteglas:

Rabiesvirusa, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M stamme

(inaktiveret) 3,25 IEb

a Produceret i Vero celler

b Mængde målt ved ELISA-test i forhold til den internationale standard

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Phenylalanin 4,1 mikrogram

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Verorab kan indeholde spor af polymyxin B, streptomycin og neomycin, der anvendes i fremstillingsprocessen (se pkt. 4.3).

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, suspension.

Før rekonstitution er pulveret ensartet hvidt i farven.

Solvensen er en klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Verorab er indiceret til præ- og post-eksponeringsprofylakse mod rabies i alle aldersgrupper (se pkt. 4.2 og 5.1).

Verorab skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 0,5 ml rekonstitueret vaccine administreret intramuskulært (i.m.) eller 0,1 ml rekonstitueret vaccine administreret intradermalt (i.d.) på hvert injektionssted.

*Præ-eksponeringsprofylakse*

Ved primær præ-eksponeringsimmunisering kan immunkompetente personer vaccineres i henhold til en af vaccinationsplanerne, præsenteret i tabel 1, og i henhold til lokale officielle anbefalinger, når de foreligger:

Tabel 1: Præ-eksponeringsvaccinationsplaner

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **D0** | **D7** | **D21 eller D28** |
| Intramuskulært (0,5 ml pr. dosis) |
| 3-dosis-regimei.m. administrationsvej – 0,5 ml | 1 dosis | 1 dosis | 1 dosis |
| 1-uges-regime**a**i.m. administrationsvej – 0,5 ml | 1 dosis | 1 dosis |  |
| Intradermalt (0,1 ml pr. dosis) |
| 1-uges-regimeai.d. administrationsvej – 0,1 ml | 2 doser**b** | 2 doser**b** |  |

a - Dette regime bør ikke anvendes til personer med nedsat immunitet (se underafsnit “Personer med nedsat immunitet”)

b - En injektion i hver arm (hos voksne og børn) eller hvert anterolateralt lår (spædbørn og småbørn)

Booster-doser bestemmes ud fra risikoen for eksponering og på serologiske tests til at påvise tilstedeværelsen af neutraliserende antistoffer mod rabiesvirus (≥ 0,5 IE/ml). En boosterdosis består af én dosis på 0,5 ml givet intramuskulært eller én dosis på 0,1 ml givet intradermalt i henhold til WHO’s anbefalinger.

Verorab kan administreres som en booster-injektion efter primær vaccination med en cellekultur-rabiesvaccine (en rabiesvaccine produceret i Vero celler eller produceret i humane diploide celler (HDCV)).

*Post-eksponeringsprofylakse*

Post-eksponeringsprofylakse bør påbegyndes så hurtigt som muligt efter mistanke om eksponering for rabies. I alle tilfælde skal korrekt sårpleje (omhyggelig vask af alle bid og rifter med sæbe eller detergent og rigelige mængder vand og/eller virusdræbende midler) udføres med det samme eller så hurtigt som muligt efter eksponering. Det skal udføres før administration af vaccine eller rabies-immunglobuliner, hvor det er indiceret.

**Tabel 2: WHO-vejledning for post-eksponeringsprofylakse afhængig af eksponeringsniveau (tilpasses i henhold til lokale officielle anbefalinger)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Eksponerings-kategori** | **Eksponeringstype for et husdyr eller vildtlevende dyr, mistænkt eller bekræftet for at være rabiessmittet eller ikke tilgængelig til test** | **Post-eksponeringsprofylakse anbefaling** |
| **I** | Berøring eller fodring af dyrSlikker på intakt hud (ingen eksponering) | Ingen, hvis pålidelig patienthistorie er tilgængelig.(a) |
| **II** | Lille bid af udækket hudMindre rifter eller skrammer uden blødning(eksponering) | Administrér rabiesvaccinen med det samme.Afbryd behandlingen, hvis dyret er ved godt helbred efter 10-dages observationsperiode(b) eller hvis rabiestesten, udført med passende laboratoriemetoder, er negativ.Behandles som kategori III, hvis eksponering for flagermus er involveret. |
| **III** | Enkelt eller flere transdermale bid(c) eller rifter, slik på beskadiget hud eller kontaminering af slimhinder med spyt (slik), eksponering for flagermus (alvorlig eksponering) | Administrér rabiesvaccinen med det samme og rabies-immunglobuliner, helst så hurtigt som muligt efter påbegyndelse af post-eksponeringsprofylakse.Rabies-immunglobuliner kan injiceres op til 7 dage efter, at den første vaccinedosis er administreret.Afbryd behandlingen, hvis dyret er ved godt helbred efter 10-dages observationsperiode(b), eller hvis rabiestesten, udført med passende laboratoriemetoder, er negativ. |

(a) Hvis dyret er en tilsyneladende sund hund eller kat, der bor i et lavrisikoområde og er sat under veterinær observation, kan behandlingen udsættes.

(b) Denne observationsperiode gælder kun for katte og hunde. Med undtagelse af truede arter bør husdyr og vilde dyr, der mistænkes for at have rabies, aflives, og deres væv undersøges for tilstedeværelsen af rabiesvirus ved hjælp af passende laboratoriemetoder.

(c) Bid, især i hoved, nakke, ansigt, hænder og kønsorganer, er klassificeret som kategori III-eksponering på grund af den omfattende innervation af disse dele af kroppen.

*Post-eksponeringsprofylakse hos ikke-immuniserede personer*

Ikke-immuniserede personer kan vaccineres i henhold til et af vaccinationsregimerne ved intramuskulær anvendelse (i.m.) eller ved intradermal anvendelse (i.d.), som vist i tabel 3.

**Tabel 3: Post-eksponeringsprofylakse hos ikke-immuniserede personer**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | D0 | D3 | D7 | D14 | D21 | D28 |
| **Intramuskulær anvendelse (0,5 ml pr. dosis)** |
| i.m. Essen-protokoli.m.-anvendelse – 0,5 ml/dosis | 1dosis | 1dosis | 1dosis | 1dosis |  | 1dosis |
| i.m. Zagreb-protokoli.m.-anvendelse – 0,5 ml/dosis | 2doser(a) | - | 1dosis | - | 1dosis | - |
| **Intradermal anvendelse(d) (0,1 ml pr. dosis)** |
| New Thailand Red Cross (TRC) i.d.-regimei.d.-anvendelse – 0,1 ml/dosis | 2doser(b) | 2doser(b) | 2doser(b) | - | - | 2doser(b) |
| Institute Pasteur of Cambodia (IPC) i.d.-regimei.d. – 0,1 ml/dosis | 2doser(b) | 2doser(b) | 2doser(b) | - | - | - |
| 4**-**sidet, 1-uges i.d.-regimei.d.-anvendelse – 0,1 ml/dosis | 4doser(c) | 4doser(c) | 4doser(c) | - | - | - |

(a) en i.m.-injektion i det anterolaterale område af hvert lår (hos spædbørn og småbørn) eller i hver deltamuskel (hos ældre børn og voksne).

(b) skal injiceres på 2 separate steder, kontralateralt hvis muligt.

(c) skal injiceres på 4 separate steder.

(d) Se pkt. 5.1

Uanset hvilket regime der anvendes, bør vaccination ikke afbrydes, medmindre dyret er erklæret fri for rabies.

Rabies-immunglobuliner bør administreres sammen med vaccinen i tilfælde af kategori III-eksponering (WHO-klassificering, se tabel 2). Hvis det er muligt, bør hver enkelt dosis af vaccinen administreres på et sted på kroppen, langt fra administrationsstederne for immunglobulin.

*Post-eksponeringsprofylakse hos allerede immuniserede personer*

I overensstemmelse med officielle anbefalinger gælder dette personer, der allerede har fået præ-eksponeringsprofylakse eller post-eksponeringsprofylakse, eller som ophørte med post-eksponeringsprofylakse efter at have fået mindst to vaccinedoser fremstillet i cellekultur.

Personer, der allerede er blevet immuniseret, skal have 1 vaccinedosis (0,5 ml intramuskulært eller 0,1 ml intradermalt) på D0 og 1 dosis på D3.

Alternativt kan der administreres 4 intradermale injektioner på 0,1 ml på 4 separate steder på D0.

Rabies-immunglobuliner er ikke indiceret i dette tilfælde.

*Immunkompromitterede personer*

* Præ-eksponeringsprofylakse

Der bør anvendes et 3-dosis-regime (anført i underafsnit ”Præ-eksponeringsprofylakse”), og der bør udføres serologisk testning for neutraliserende antistoffer 2 til 4 uger efter den sidste dosis for at vurdere behovet for en eventuel yderligere vaccinedosis.

* Post-eksponeringsprofylakse

Der bør indgives et komplet vaccinationsregime efter eksponering. Rabies-immunglobuliner bør administreres sammen med vaccinen i tilfælde kategori II- eller III-eksponering (se tabel 2).

*Pædiatrisk population*

Børn skal have den samme dosis som voksne.

Administration

* Intramuskulær anvendelse (i.m.)

Vaccinen administreres i det anterolaterale område af lårmusklen hos spædbørn og småbørn og i deltamusklen hos ældre børn og voksne.

* Intradermal anvendelse (i.d.)

Vaccinen skal helst administreres i overarmen eller underarmen.

Må ikke injiceres i balderegionen.

Må ikke injiceres intravaskulært.

*Forsigtighedsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet*

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Præ-eksponeringsprofylakse

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, over for polymyxin B, streptomycin, neomycin eller ethvert antibiotikum af samme klasse, over for en tidligere administration eller over for enhver vaccine indeholdende de samme komponenter.

Vaccination bør udsættes i tilfælde af feber eller akutte sygdomme.

Post-eksponeringsprofylakse

I betragtning af det altid dødelige udfald af den erklærede rabiesinfektion, er der ingen kontraindikationer for post-eksponeringsvaccination.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Særlige advarsler

Som med alle vacciner beskytter Verorab muligvis ikke 100 % af de vaccinerede personer.

Anvendes med forsigtighed hos personer, der er overfølsomme over for polymyxin B, streptomycin eller neomycin (til stede i spormængder i vaccinen) eller over for ethvert antibiotikum af samme klasse.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anbefalingerne i injektionsskemaet bør følges nøje.

Behovet for serologiske tests (for at vurdere serokonvertering hos personerne) bør bestemmes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

Når vaccinen gives til personer med en kendt immundefekt, som skyldes en immunsuppressiv sygdom eller en samtidig immunsuppressiv behandling (herunder kortikosteroider), skal der udføres blodprøver 2 til 4 uger efter vaccination for at sikre, at der er opnået et beskyttende immuniserende respons. I tilfælde af vaccination efter eksponering skal der gives et komplet vaccinationsregime. Rabies-immunglobulin skal også administreres sammen med vaccinen i tilfælde af kategori II- eller III-eksponering (se pkt. 4.2).

Må ikke injiceres intravaskulært: Sørg for, at kanylen ikke trænger ind i et blodkar.

Som med alle injicerbare vacciner skal passende medicinsk behandling og overvågning være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen, især i tilfælde af post-eksponering hos personer med kendt overfølsomhed over for polymyxin B, streptomycin, neomycin eller ethvert antibiotikum af samme klasse.

Som med alle injicerbare vacciner, bør Verorab administreres med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller koagulationsforstyrrelser, da intramuskulær injektion kan forårsage blødning hos disse personer.

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilation eller stress-relaterede reaktioner kan forekomme efter eller endda før enhver vaccination som en psykogen reaktion på kanyleinjektionen. Dette kan være ledsaget af flere neurologiske tegn, såsom forbigående synsforstyrrelser og paræstesi. Det er vigtigt, at de nødvendige foranstaltninger er på plads for at undgå skader ved besvimelse.

**Fyldte injektionssprøjter uden påsat kanyle**

Spidshætterne på de fyldte injektionssprøjter uden påsat kanyle indeholder et naturgummi, som er et derivat af latex, der kan medføre svære allergiske reaktioner hos latexfølsomme personer.

**Verorab indeholder phenylalanin, kalium og natrium**

Verorab indeholder 4,1 mikrogram phenylalanin i hver 0,5 ml-dosis, svarende til 0,068 mikrogram/kg for en person på 60 kg. Phenylalanin kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Verorab indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium og mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit og natriumfrit.

Pædiatrisk population

Den potentielle risiko for apnø med behov for respiratorisk overvågning i 48-72 t skal nøje tages i betragtning, når de primære vaccinationsdoser administreres til meget tidligt fødte spædbørn (født i 28. svangerskabsuge eller tidligere) og især hos dem med respiratorisk immaturitet i anamnesen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Immunsuppressive behandlinger, herunder langvarig systemisk kortikosteroidbehandling, kan interferere med produktionen af antistoffer og føre til vaccinationssvigt. Det anbefales derfor at udføre en serologisk test 2 til 4 uger efter vaccination (se pkt. 4.2).

Verorab kan administreres i forbindelse med en Vi-polysaccharid-tyfusvaccine under det samme vaccinationsbesøg ved brug af to forskellige injektionssteder.

Rabies-immunglobuliner eller ethvert andet produkt og rabiesvaccinen må aldrig kombineres i den samme sprøjte eller injiceres på samme sted (se pkt. 6.2).

Da rabies-immunglobuliner interfererer med udviklingen af immunresponset på rabiesvaccinen, bør anbefalingerne for administration af rabies-immunglobuliner følges nøje.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data om brugen af Verorab til gravide kvinder er begrænset. Der er ikke blevet udført studier af udviklings- og reproduktionstoksicitet hos dyr med denne vaccine.

*Præ-eksponeringsprofylakse*

I betragtning af sygdommens alvor bør vaccination kun gives til gravide kvinder, i overensstemmelse med den sædvanlige vaccinationsplan, hvis det er klart nødvendigt og efter en vurdering af risici og fordele.

*Post-eksponeringsprofylakse*

I betragtning af sygdommens alvor kan vaccinen administreres under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om Verorab udskilles i modermælk. Der er ikke blevet identificeret risici og der forventes ingen risiko for spædbørn, der får modermælk.

Verorab kan administreres til ammende kvinder efter en vurdering af risici og fordele.

Fertilitet

Verorab er ikke blevet undersøgt i fertilitetsstudier.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Svimmelhed blev hyppigt rapporteret efter vaccination (se pkt. 4.8). Dette kan midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Over 13.000 forsøgspersoner, herunder ca. 1.000 børn og unge under 18 år, fik mindst én dosis af Verorab i kliniske studier.

Bivirkningerne var generelt moderate i intensitet og forekom inden for 3 dage efter vaccination. De fleste reaktioner forsvandt spontant inden for 1 til 3 dage efter de opstod.

De mest almindelige bivirkninger i alle aldersgrupper (undtagen hos spædbørn/småbørn under 24 måneder) var hovedpine, utilpashed, myalgi og smerter på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet (smerte, erytem og hævelse) var mere almindelige efter en i.d.-injektion end en i.m.-injektion. Smerter var den mest almindelige reaktion på injektionsstedet for begge administrationsveje.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne anført nedenfor blev rapporteret under kliniske studier og overvågning på verdensplan efter markedsføring. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne rangeret under overskrifter efter hyppighed ved hjælp af følgende konvention:

* meget almindelig (≥ 1/10);
* almindelig (≥ 1/100 til < 1/10);
* ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100);
* sjælden (≥1 /10.000 til < 1/1.000);
* meget sjælden (< 1/10.000);
* ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Bivirkninger** | **Voksne**≥ 18 år | **Pædiatrisk population** under 18 år |
| --- | --- | --- |
| **Hyppighed** | **Hyppighed** |
| **Blod og lymfesystem**  |
| Lymfadenopati | Almindelig | Almindelig |
| **Immunsystemet** |
| Allergiske reaktioner (f.eks. udslæt, urticaria, pruritus) | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Anafylaktiske reaktioner og angioødem | Ikke kendt | Ikke kendt |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Nedsat appetit | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Nervesystemet** |
| Hovedpine | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Svimmelhed/vertigo | Ikke almindelig | - |
| Irritabilitet (hos spædbørn/småbørn) | - | Meget almindelig |
| Somnolens (hos spædbørn/småbørn) | - | Meget almindelig |
| Insomni (hos spædbørn/småbørn) | - | Almindelig |
| **Øre og labyrint**  |
| Pludseligt høretab, som kan være vedvarende | Ikke kendt | Ikke kendt |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |
| Dyspnø | Sjælden | - |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Kvalme | Ikke almindelig | - |
| Abdominalsmerter | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Diarré | Ikke almindelig | - |
| Opkastning | - | Ikke almindelig |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Myalgi | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Artralgi | Ikke almindelig | - |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Smerter på injektionsstedet (i.m.-anvendelse) | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Smerter på injektionsstedet (i.d.-anvendelse) | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Erytem på injektionsstedet (i.m.-anvendelse) | Almindelig | Almindelig |
| Erytem på injektionsstedet (i.d.-anvendelse) | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Pruritus på injektionsstedet (i.m.-anvendelse) | Almindelig | - |
| Pruritus på injektionsstedet (i.d.-anvendelse) | Almindelig | Ikke almindelig |
| Hævelse på injektionsstedet (i.m.-anvendelse) | Almindelig | Almindelig |
| Hævelse på injektionsstedet (i.d.-anvendelse) | Almindelig | Meget almindelig |
| Induration på injektionsstedet (i.m.-anvendelse) | Almindelig | - |
| Hæmatom på injektionsstedet (i.d.-anvendelse) | Ikke almindelig |  |
| Utilpashed | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Influenzalignende syndrom | Almindelig |  |
| Feber | Almindelig | Almindelig |
| Asteni | Ikke almindelig | - |
| Kuldegysninger | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Utrøstelig gråd (hos spædbørn/småbørn) | - | Meget almindelig |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i kliniske studier.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Rabies vacciner, ATC-kode: J07BG01.

Virkningsmekanisme

Efter vaccination ydes beskyttelse ved induktion af anti-rabies-neutraliserende antistoffer.

Kliniske studier er blevet udført for at vurdere vaccinens immunogenicitet i post-eksponerings- og præ-eksponeringsprofylakse. Rabiesvirus-neutraliserende antistofniveauer på ≥ 0,5 IE/ml anses for at være beskyttende ifølge WHO.

Præ-eksponeringsprofylakse

I kliniske studier, der vurderede et 3-dosis-vaccineregime (D0, D7, D28 [eller D21]) hos både voksne og børn, opnående alle forsøgspersoner et tilstrækkeligt immunrespons med serum-neutraliserende antistoftitre ≥ 0,5 IE/ml på D14 efter afslutningen af det primære vaccineregime.

En 10-årig opfølgning hos 49 patienter, som fik et 3-dosis-regime (D0, D7 og D28) efterfulgt af en booster-dosis efter 1 år, viste et vedvarende immunrespons med neutraliserende antistoftitre, som blev opretholdt i 10 år hos 96,9 % af vaccinerede forsøgspersoner.

1-uges præ-eksponeringsvaccinationsplanen via i.m.-administrationsvej (én 0,5 ml dosis ved D0 og én 0,5 ml dosis ved D7) blev vurderet i ét studie (VAJ00001) med 75 forsøgspersoner (herunder 35 børn fra 2 til 17 år).

Ved D21 opnåede 98,6 % af forsøgspersonerne serum-antistoftitre på ≥ 0,5 IE/ml.

Et år senere, efter en simuleret PEP med to doser på 0,5 ml, injiceret med 3 dages mellemrum (ved D0 og D3) via i.m.-administrationsvej, blev der på D7 (7 dage efter 1. PEP dosis) påvist et højt og hurtigt anamnestisk respons hos alle forsøgspersonerne.

I 5 andre understøttende studier, der blev udført med Verorab med i alt 392 forsøgspersoner i forbindelse med vurdering af et konventionelt 3-dosis-regime (ved D0, D7, D21 eller D28) via i.m. administrationsvej, opnåede alle forsøgspersoner en serum-antistoftiter ≥ 0,5 IE/ml, ved D21 eller D28, efter de 2 doser (ved D0 og D7), lige før injektion af den tredje dosis.

Det 1-uges præ-eksponeringsvaccinationsplan via intradermal administrationsvej (to 0,1 ml doser ved D0 og to 0,1 ml doser ved D7) blev vurderet i ét studie med 75 forsøgspersoner (herunder 36 børn fra 2 til 17 år).

Ved D21 opnåede 97,2 % af forsøgspersonerne en serum-antistoftiter på ≥ 0,5 IE/ml.

Et år senere, efter en simuleret PEP med to doser på 0,1 ml injiceret med 3 dages mellemrum (ved D0 og D3) via i.d. administrationsvej, blev der på D7 påvist et højt og hurtigt anamnestisk respons hos alle forsøgspersoner, med undtagelse af én forsøgsperson, der forblev seronegativ på alle tidspunkter på trods af at have gennemført alle studievaccinationer.

I et andet understøttende studie udført med 430 forsøgspersoner, der modtog én dosis på 0,1 ml Verorab ved D0 og én dosis på 0,1 ml ved D7 via i.d. administrationsvej, opnåede 99,1 % af forsøgspersonerne en serum-antistoftiter ≥ 0,5 IE/ml ved D21.

Post-eksponeringsprofylakse

I kliniske studier, der vurderede det intramuskulære 5-dosis Essen-regime (D0, D3, D7, D14 og D28) og det intramuskulære 4-dosis Zagreb-regime (2 doser på D0, derefter 1 dosis på D7 og 1 dosis på D21) hos både børn og voksne, fremkaldte Verorab neutraliserende antistoftitre ≥ 0,5 IE/ml hos næsten alle vaccinerede forsøgspersoner på D14 og hos alle forsøgspersoner på D28.

I et fase-3-studie med 600 eksponerede forsøgspersoner i alderen fra 11 måneder til 50 år, blev 2 intradermale post-eksponeringsprofylakse (PEP)-regimer testet: 1 regime på 4 steder på 1 uge (4 doser på D0, 4 doser på D3 og 4 doser på D7) med eller uden equine rabies immunoglobulin (ERIG) på D0, og new Thailand Red Cross-regime (2 doser på D0, 2 doser på D3, 2 doser på D7 og 2 doser på D28) medequine rabies immunoglobulin (ERIG) på D0.Institute Pasteur of Cambodia(IPC)-regimet (2 doser på D0, D3 og D7) var også inkluderet i Thailand Red Cross-regimet op til D28. Næsten alle vaccinerede forsøgspersoner (98,8 %) nåede rabies-neutraliserende antistofniveauer ≥ 0,5 IE/ml på D14. Der blev ikke foretaget en direkte sammenligning af immunogeniciteten efter anvendelse af i.d.- sammenlignet med i.m.-administrationsvej. 5 år senere, og før den simulerede PEP blev modtaget, blev det beskyttende niveau af rabies-neutraliserende antistoffer opretholdt hos mere end 84 % af forsøgspersonerne, som fik et 4-steds 1-uges-regime med eller uden ERIG, og hos 64,1 % (95 % CI): 55,1; 72,3) af forsøgspersoner, der fik new Thailand Red Cross-regimet med ERIG. 11 dage efter den simulerede PEP med et 4-dosis i-d.-regime udført i ét besøg, nåede alle de vaccinerede forsøgspersoner rabies-neutraliserende antistofniveauer ≥ 0,5 IE/mL på D14 (geometrisk gennemsnitlig antistoftiter [GMT] mellem 138 og 193 IE/ml).

Administration af human rabies immunoglobulin (HRIG) eller equine rabies immunoglobulin (ERIG) samtidig med rabiesvaccinen kan forårsage lidt lavere gennemsnitlige neutraliserende antistoftitre på grund af immuninterferens.

Virkningen af Verorab blev vurderet hos 44 voksne forsøgspersoner, der blev bidt af dyr med rabies, i et klinisk fase 4-studie. Forsøgspersonerne fik vaccinen i henhold til 5-dosis Essen-regimet (D0, D3, D7, D14 og D28 ved i.m.-anvendelse) og immunglobulin, hvis det var relevant. Alle forsøgspersoner var i live 3 år efter post-eksponeringsprofylaksen.

Pædiatrisk population

Der er ingen klinisk signifikante forskelle i vaccinens immunogenicitet hos den pædiatriske population sammenlignet med hos voksne.

I studiet (VAJ00001), der vurderede 1-uges præ-eksponeringsvaccinationsplan via intradermal administrationsvej (to 0,1 ml doser af Verorab ved D0 og to doser af 0,1 ml ved D7) eller via i.m. administrationsvej (én dosis på 0,5 ml af Verorab ved D0 og én dosis på 0,5 ml ved D7) hos 71 børn i alderen 2 til 17 år, opnåede alle børnene en serum-antistoftiter ≥ 0,5 IE/ml ved D21.

Et år senere, efter en simuleret PEP med to doser injiceret med 3 dages mellemrum (ved D0 og D3) via i.m. eller i.d. administrationsvej, blev der fra D7 påvist et højt og hurtigt anamnestisk respons hos alle forsøgspersonerne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke udført farmakokinetiske studier.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data fra dyr, herunder studier med enkelt og gentagen dosering, viste ingen uventede fund og ingen målorgantoksicitet.

Der er ikke blevet udført studier af udviklings- og reproduktionstoksicitet hos dyr med denne vaccine.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

**Pulver\***

* Maltose.
* 20 % human albuminopløsning.
* Basal Medium Eagle: blanding af mineralsalte (herunder kalium), vitaminer, dextrose og aminosyrer (herunder L-phenylalanin).
* Saltsyre og natriumhydroxid til justering af pH.
* Vand til injektionsvæsker.

\* Sammensætning af pulveret før frysetørringstrinnet.

**Solvens**

* Natriumchlorid.
* Vand til injektionsvæsker.

**6.2 Uforligeligheder**

Rabies-immunglobuliner eller ethvert andet produkt og rabiesvaccinen må aldrig kombineres i den samme sprøjte eller injiceres på samme sted.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år

Efter den første åbning/rekonstitution:

Ved intramuskulær anvendelse: Produktet skal anvendes straks.

Ved intradermal anvendelse blev det vist, at den fysisk-kemiske stabilitet efter rekonstitution varer i 6 timer ved 25 °C beskyttet mod lys. Fra et mikrobiologisk perspektiv skal produktet anvendes straks. I tilfælde af at det ikke anvendes straks, er varigheden og betingelserne for opbevaring og anvendelse (se pkt. 6.6) brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver i hætteglas (type I glas) med en prop (chlorbutyl) og en hætte + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte (type I glas) med en stempelprop (chlorbutyl eller brombutyl) og en påsat kanyle med en kanylehætte. Æske med 1 eller 10.

Pulver i hætteglas (type I glas) med en prop (chlorbutyl) og en hætte + 0,5 ml solvens i fyldt injektionssprøjte (type I glas) uden en kanyle, med en stempelprop (chlorbutyl eller brombutyl) og en spidshætte (elastomer: styrenbutadiengummi). Æske med 1 eller 10.

Spidshætterne på de fyldte injektionssprøjter uden påsat kanyle indeholder et naturgummi, der er et derivat af latex.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Håndteringsinstruktioner:

* Fjern hætten på hætteglasset med det frysetørrede pulver.
* Skru stempelstangen ind i sprøjten, hvis den leveres separat.
* For sprøjte uden kanyle: Fastgør kanylen til rekonstitution til sprøjten
* Injicér 0,5 ml solvens i hætteglasset med det frysetørrede pulver.
* Ryst hætteglasset forsigtigt, indtil der opnås en homogen suspension af pulveret.
* Den rekonstituerede vaccine skal være klar, homogen og fri for partikler.
* For sprøjte med påsat kanyle
* Fjern og kassér sprøjten, der blev brugt til rekonstitution af vaccinen.
* Brug en ny sprøjte med en ny kanyle til at trække den rekonstituerede vaccine op.
* For sprøjte uden kanyle
* Træk suspensionen op med en sprøjte.
* Udskift den kanyle, der blev brugt til at trække vaccinen op, med en ny kanyle til intramuskulær eller intradermal injektion.
* Længden af den kanyle, der bruges til administration af vaccinen, bør tilpasses patienten.

Hvis Verorab administreres intramuskulært, skal vaccinen anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

Hvis Verorab administreres intradermalt, kan vaccinen anvendes op til 6 timer efter rekonstitution på betingelse af, at den opbevares ved en temperatur under 25 °C og beskyttet mod lys. Efter rekonstitution med 0,5 ml solvens ved brug af aseptiske teknikker skal hver dosis på 0,1 ml tages fra hætteglasset. Resten kan anvendes til en anden patient. Før hver udtagning rystes hætteglasset forsigtigt, for at opnå en homogen suspension. Der skal anvendes en ny steril kanyle og en ny steril sprøjte til at optrække og administrere hver vaccinedosis til hver patient for at undgå krydsinfektion. Den ubrugte rekonstituerede vaccine skal kasseres efter 6 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Sanofi Winthrop Industrie

 82 Avenue Raspail

 94250 Gentilly

Frankrig

**Repræsentant**

Sanofi A/S

Lyngbyvej 2

2100 København Ø

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68850

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025