

**Příloha č. 2 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls1054422009  
a příloha k sp.zn.: sukls106417/2009, sukls196543/2010**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

**1 NÁZEV PŘÍPRAVKU**

VERORAB, prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem  
Vakcína proti vzteklině připravená v buněčných kulturách pro humánní použití, (inaktivovaná)

**2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny obsahuje:  
Virus rabie inactivatum\*, kmen WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M ... $\geq$  2,5 IU  
\*připravený ve Vero buňkách

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

**3 LÉKOVÁ FORMA**

Prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze  
Prášek: homogenní prášek bílé barvy  
Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

**4 KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

VERORAB je indikován k prevenci vztekliny u dětí a dospělých. Může být použit před nebo po expozici, jako základní očkování nebo booster (posilovací) dávka.

**Preexpoziční prevence vztekliny (preexpoziční očkování)**

Preexpoziční očkování má být nabídnuto osobám ve vysokém riziku nákazy virem vztekliny. Všechny osoby v trvalém riziku, jako jsou osoby v laboratořích pracující s virem vztekliny při diagnostice, výzkumu a výrobě, mají být očkovány. Sérologické vyšetření je doporučováno každých 6 měsíců. (viz bod 4.4).

Preexpoziční očkování má být též zváženo u osob ve zvýšeném riziku expozice virem vztekliny, jako jsou:

- veterináři a jejich pomocníci, osoby pečující o zvířata
- osoby, které jsou během profesních nebo volnočasových aktivit v kontaktu s těmito druhy zvířat: pes, kočka, skunk, mýval, netopýr nebo jiné druhy, které mohou mít vzteklinu. Mezi takové osoby patří například hajní, lovci, lesní dělníci, jeskyňáři, vycpávači zvířat.
- dospělí a děti žijící nebo cestující do endemických oblastí.

Sérologický test může být prováděn každé 2 až 3 roky u osob s přerušovaným rizikem expozice. V oblastech s nízkou endemicitou vztekliny jsou veterináři a jejich pomocníci (včetně studentů), osoby pečující o zvířata a hajní, považováni za osoby v příležitostném riziku expozice a mají obdržet základní očkování proti vzteklině.

Sérologické testy na protilátky proti vzteklině mají být prováděny v pravidelných intervalech v souladu s rizikem expozice.

Systematické posilovací dávky mají být podány s ohledem na riziko expozice dané osoby. Interval pro podání posilovacích (booster) dávek jsou uvedeny v bodě 4.2.

**Postexpoziční prevence vztekliny (postexpoziční očkování):**

Postexpoziční očkování má být zahájeno co nejdříve po sebemenším riziku nákazy vzteklinou. Musí být provedeno ve specializovaném středisku pro očkování proti vzteklině (antirabické centrum).

Postexpoziční léčba zahrnuje místní nespécifické ošetření zranění, pasivní imunizaci imunoglobulinem proti vzteklině (RIGs) a očkování, v závislosti na typu zranění a stavu zvířete (viz tabulka č. 1 a 2).

**Tabulka č. 1: Postup v závislosti na stavu zvířete**

Okolnosti	Postup pro		Poznámky
	zvíře	pacienta	
Nedostupné zvíře Bez ohledu na riziko nákazy		Převoz do antirabického centra na léčbu	Léčba <sup>(b)</sup> má být vždy dokončena
Mrtvé zvíře Bez ohledu na riziko nákazy	Poslat vzorky k odběru mozkové tkáně do certifikované laboratoře na analýzu	Převoz do antirabického centra na léčbu	Léčba <sup>(b)</sup> je přerušena, pokud je laboratorní analýza negativní, v ostatních případech dokončena
Živé zvíře Nepředpokládané riziko nákazy	Umístit zvíře pod veterinární dohled <sup>(a)</sup>	Odložení léčby vztekliny	Léčba <sup>(b)</sup> je přizpůsobena výsledkům klinického veterinárního vyšetření
Možné riziko nákazy	Umístit zvíře pod veterinární dohled <sup>(a)</sup>	Převoz do antirabického centra na léčbu	Léčba <sup>(b)</sup> je přerušena, pokud klinické veterinární vyšetření vyvrátí prvotní podezření, v ostatních případech dokončena

<sup>a)</sup> Veterinární dohled většinou zahrnuje 3 certifikáty v den D0, D7 a D14, prokazující absenci příznaků vztekliny. V souladu s doporučením WHO je minimální doba pro veterinární dohled pro psy a kočky 10 dnů. Jednotlivé země se řídí lokálním doporučením v závislosti na riziku výskytu vztekliny.

<sup>b)</sup> Léčba je doporučena v závislosti na závažnosti zranění: viz tabulka níže.

**Tabulka č. 2: WHO doporučení pro postexpoziční léčbu v závislosti na závažnosti zranění**

Kategorie závažnosti kontaktu	Typ kontaktu s divokým <sup>(a)</sup> nebo domácím zvířetem, které nebylo možno klinicky vyšetřit	Doporučená léčba
<b>I</b>	Dotek nebo krmení zvířat Olíznutí neporušené kůže	Nevakcinovat, pokud mohou být získány spolehlivé anamnestické údaje
<b>II</b>	Kousnutí bez zřetelného porušení kůže, malá škrábnutí nebo oděrky bez krvácení	Aplikujte okamžitě vakcínu <sup>(b)</sup>

	Olíznutí porušené kůže	
<b>III</b>	Jednotlivá nebo mnohočetná kousnutí nebo poškrábání prostupující kůží Kontaminace sliznice slinami (např. olíznutí) Kontakt s netopýry	Aplikujte okamžitě imunoglobulin proti vzteklině a vakcínu proti vzteklině <sup>(b)</sup>

<sup>a)</sup> Kontakt s hlodavci, králíky nebo zajíci obvykle nevyžaduje specifickou léčbu vztekliny

<sup>b)</sup> Přerušete léčbu pokud je zvíře v dobrém zdravotním stavu po 10 dnech pozorování (pro kočky a psy) nebo pokud po eutanázii zvířete jsou výsledky na vzteklinu doložené příslušnou laboratorní metodou negativní.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### **Dávkování:**

VERORAB může být podán dospělým i dětem, používá se stejné dávkování.

Schéma očkování může být upraveno podle podmínek očkování a stavu imunity proti vzteklině u dané osoby.

### **4.2.1 Preexpoziční očkování**

Tři dávky vakcíny VERORAB (0,5ml) mají být podány v den 0, 7 a 28 nebo 21.

### **Posilovací dávka po preexpozičním očkování**

Posilovací dávka vakcíny VERORAB (0,5 ml) má být podána za 1 rok po 3. dávce základního očkování, další posilovací dávky každých 5 let (viz tabulka č. 3).

### **Tabulka. č. 3: Doporučení pro základní očkování a posilovací dávky**

<b>Základní očkování</b>	3 injekce	V den 0, 7, 28*
<b>1. posilovací dávka</b>	za 1 rok po 3. dávce	
<b>Další posilovací dávky</b>	každých 5 let	

\* Dávka v den 28 může být podána v den 21.

VERORAB může být podán jako posilovací dávka po základním očkování vakcínou proti vzteklině připravenou na buněčných kulturách (vakcína proti vzteklině připravená na Vero buňkách nebo na lidských diploidních buňkách (HDCV))

### **4.2.2 Postexpoziční očkování**

#### ***První pomoc: lokální ošetření zranění***

Všechna kousnutí a škrábnutí mají být okamžitě opláchnuta a omyta mýdlem nebo detergentem. To umožní účinné odstranění viru vztekliny z místa infekce.

Ránu dále ošetřete 70 % roztokem alkoholu, jodovou tinkturou nebo 0,1 % kvartérním roztokem amoniaku (v ráně nesmí zůstat žádné stopy mýdla, protože tyto látky se vzájemně neutralizují).

Podle závažnosti zranění může být podán imunoglobulin proti vzteklině (RIGs) současně s vakcínou proti vzteklině. V takovém případě si přečtete návod k použití vakcíny v příbalové informaci přípravku imunoglobulin proti vzteklině (RIG).

Pokud je to nezbytné, léčba může být doplněna o podání profylaktické dávky vakcíny proti tetanu, a/nebo o antibiotickou terapii.

### ***Plně imunizované osoby***

Dvě posilovací dávky vakcíny VERORAB (0,5ml) mají být podány v den 0 a 3.

Podání imunoglobulinu proti vzteklině (RIGs) není nezbytné a nemělo by být v tomto případě provedeno, protože po podání posilovací dávky dojde vždy k anamnestické odpovědi.

Dříve očkované osoby by měli doložit následující:

- dokončené preexpoziční nebo postexpoziční očkování proti vzteklině vakcínou připravenou na buněčných kulturách nebo
- potvrzený titr protilátek proti vzteklině  $\geq 0,5$  IU/ml

V případě pochybností, zda byla posilovací (booster) dávka podána více než před 5ti lety, nebo v případě neúplného očkování, se pacient nepovažuje za plně chráněného, a má být zahájena úplná postexpoziční léčba.

#### **Tabulka č. 4: Doporučení pro postexpoziční očkování proti vzteklině v závislosti na předchozím očkování**

<b>Očkování v předchozích 5 letech (vakcínou proti vzteklině připravené na buněčné kultuře)</b>	2 dávky vakcíny v den 0 a den 3
<b>Očkování před více než 5 lety nebo neúplné očkování</b>	5 dávek vakcíny v den 0, 3, 7, 14 a 28, s aplikací imunoglobulinu (RIG) jestliže je to nezbytné

### ***Neimunizované osoby***

Pět dávek vakcíny VERORAB (0,5 ml) má být podáno v den 0, 3, 7, 14 a 28.

Imunoglobulin proti vzteklině (RIG) má být podán současně s první dávkou vakcíny v případě závažného zranění (kategorie III podle WHO klasifikace rizika). Lidský nebo koňský imunoglobulin může být podán současně s vakcínou VERORAB.

Mezinárodně uznávané dávkování imunoglobulinů (RIG):

Lidský imunoglobulin proti vzteklině: 20 IU/kg tělesné hmotnosti

Koňský imunoglobulin proti vzteklině: 40 IU/kg tělesné hmotnosti

Vzhledem k tomu, že podaný imunoglobulin (RIG) může částečně snížit aktivní tvorbu protilátek, nemá být podána větší než doporučená dávka.

Vakcína proti vzteklině by měla být aplikována na opačnou stranu, než imunoglobulin (RIG).

V endemických oblastech, může být odůvodněno podání dvou dávek vakcíny v den 0., např. v případě zranění, která jsou velmi závažná nebo umístěna v blízkosti nervového systému, nebo pokud je očkovaná osoba imunodeficitní nebo nenavštívila lékaře bezprostředně po expozici.

#### **Způsob podání**

Vakcína VERORAB je podávána pouze intramuskulárně, dospělým osobám do deltoidní oblasti, dětem (kojcům a batolatům) do anterolaterální oblasti stehna (viz také bod 4.4 a 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

#### **4.3.1 Preexpoziční očkování**

Kontraindikace běžné pro jakékoli očkování: očkování by mělo být odloženo při horečce nebo akutním onemocnění.

Známa přecitlivělost na účinnou látku, na některou z pomocných látek, na polymyxin B, streptomycin nebo neomycin.

Ve všech případech musí být zvážen poměr rizika a přínosu z vakcinace.

### **4.3.2 Postexpoziční očkování**

Protože vzteklna je vždy smrtelná, nejsou žádné kontraindikace postexpozičního očkování.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Doporučené schéma pro očkování by mělo být pečlivě dodržováno. Především v případech postexpoziční vakcinace je zcela nezbytné zohlednit stav zvířete, okolnosti kontaktu se zvířetem a povahu zranění (viz bod 4.2).

Podobně jako u všech injekčně podávaných vakcín je doporučováno mít vždy okamžitě k dispozici odpovídající terapii pro případ rozvoje anafylaktické reakce po očkování, především pak u postexpozičního očkování osob se známou přecitlivělostí na polymyxin B, streptomycin nebo neomycin.

Neaplikujte intravaskulárně. Před podáním injekce se ujistěte, že jehla nepronikla cévní stěnou. Neaplikujte podkožně. Neaplikujte VERORAB do hýžd'ového svalu, protože při aplikaci vakcíny do tohoto místa byly pozorovány nižší hladiny neutralizačních protilátek.

Pravidelné sérologické testy jsou nutné. Tyto sérologické testy jsou doloženy průkazem úplné neutralizace referenčního viru pomocí RFFIT metody (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test). Tento test by měl být prováděn každých 6 měsíců u osob ve stálém riziku expozice, a každý 2. až 3. rok po přeočkování u osob v přerušovaném riziku expozice.

Pokud je hladina protilátek pod hladinou, která je považována za ochranu, tj. 0,5 IU/ml (RFFIT), měla by být podána posilovací dávka.

Pokud je vakcína podána osobám se známým imunodeficitem z důvodu imunosupresivního onemocnění nebo souběžné imunosupresivní léčby (např. kortikosteroidy), má být sérologický test na hladinu protilátek proveden za 2 až 4 týdny po očkování. Jestliže je hladina protilátek nižší než hladina, která je považována za ochranu, tj. 0,5 IU/ml (RFFIT), má být podána další posilovací dávka.

Zvažte případné riziko apnoe a potřebu monitorování dechu po dobu 48-72 hodin po aplikaci základního očkování u nedonošených dětí (narozené  $\leq 28$ . týdnem těhotenství) a především u novorozenců s nevyzrálostí dýchacího ústrojí v anamnéze.

Vzhledem k tomu, že přínos očkování je v této skupině dětí vysoký, očkování nemá být odmítnuto nebo odloženo.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Léčba kortikosteroidy a imunosupresivní terapie mohou ovlivnit tvorbu protilátek a vést k selhání očkování (viz bod 4.4).

Imunoglobulin má být aplikován na opačnou stranu, než vakcína proti vzteklině (kontralaterální strana) (viz bod 6.2).

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Nebyly provedeny studie teratogenity na zvířatech. Klinické zkušenosti s použitím vakcíny u omezeného počtu těhotných žen neodhalil žádné specifické toxické nebo fetotoxické účinky.

Nicméně další klinické studie jsou nezbytné ke zhodnocení vlivu expozice vakcínou během těhotenství.

S ohledem na závažnost onemocnění nesmí být očkovací schéma měněno z důvodu těhotenství.

### **Kojení**

Tato vakcína může být podána během kojení.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Po očkování byly často hlášeny závratě. Ty mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí reakce byly hlášeny během klinických studií a po uvedení vakcíny na trh. Nežádoucí reakce jsou řazeny podle četnosti na základě následující MedDRA konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$  včetně ojedinělých případů)

### **Údaje z klinických studií**

#### ***Poruchy krve a lymfatického systému***

- Velmi časté: lymfadenopatie

#### ***Poruchy imunitního systému***

- Časté: kožní alergické reakce – vyrážka, svědění, otok
- Méně časté: kopřivka, angioedém, dušnost

#### ***Poruchy nervového systému***

- Časté: bolest hlavy, závrať, somnolence

#### ***Gastrointestinální poruchy***

- Časté: bolest břicha, nevolnost
- Méně časté: průjem

#### ***Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně***

- Velmi časté: bolest svalů
- Časté: bolest kloubů, třesavka

#### ***Celkové poruchy a reakce v místě aplikace***

- Velmi časté: bolest v místě aplikace, teplota, malátnost
- Časté: zčervenání, svědění, zatvrdnutí, hematom v místě aplikace, únava, příznaky podobné chřipce
- Méně časté: otok v místě aplikace

### **Údaje po uvedení přípravku na trh**

Během post-marketingového sledování VERORABu byly následující nežádoucí účinky hlášeny velmi vzácně (< 1/10 000). Četnost výskytu je založena na počtu dobrovolných hlášení nežádoucích účinků ve srovnání s odhadovaným počtem očkovaných osob. Přesnou incidenci však není možné spolehlivě vyhodnotit.

#### ***Poruchy imunitního systému***

- anafylaktická reakce
- reakce podobná sérové nemoci

#### ***Poruchy nervového systému***

- encefalitida, křeče

#### ***Gastrointestinální poruchy***

- zvracení

#### ***Respirační, hrudní a mediastinální poruchy***

- apnoe u nedonošených dětí (narozené  $\leq 28$ . týdnem těhotenství) (viz bod 4.4)

#### **4.9 Předávkování**

Nejsou známy případy předávkování.

### **5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Farmakoterapeutická skupina: Vakcína proti vzteklině

ATC kód: J07B G

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Aplikace VERORABu vede ke specifické imunitní odpovědi. Neutralizace viru vztekliny protilátkami proti vzteklině má důležitou úlohu v ochraně.

Protože jde o smrtelné onemocnění, kontrolovaná studie účinnosti nebyla provedena.

Nicméně, titer sérových protilátek  $\geq 0,5$  IU/ml (stanovený metodou RFFIT), je podle Světové zdravotnické organizace (WHO) dostatečný k ochraně proti onemocnění.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

#### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Neuplatňuje se.

### **6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

#### **6.1 Seznam pomocných látek**

Prášek: maltosa, lidský albumin

Rozpouštědlo: chlorid sodný, voda na injekci.

#### **6.2 Inkompatibility**

Imunoglobulin proti vzteklině a vakcína proti vzteklině nesmí být nikdy míseny ve stejné injekční stříkačce nebo podány do stejného místa.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Vakcína musí být aplikována okamžitě po jejím rozpuštění.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce ( 2°C - 8°C ). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Prášek v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (chlorbutyl) a víčkem (Al/polypropylen) + 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (bromchlorbutyl nebo chlorbutyl nebo brombutyl) s víčkem (brombutylová nebo styren-butadienová pryž) a s krytkou jehly (brombutylová nebo syntetická polyisoprenová pryž) – balení po 1 dávce.

Nebo

Prášek v lahvičce (sklo typu I) se zátkou (chlorbutyl) a víčkem (Al/polypropylen) + 0,5 ml rozpouštědla v ampuli (sklo typu I) – balení po 5 dávkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Návod pro použití a pro zacházení s přípravkem**

Návod k rozpuštění vakcíny:

- Odvíčkejte lahvičku s vakcínou.
- Vstříknete rozpouštědlo z předplněné injekční stříkačky nebo ampule do lahvičky s práškem.
- Jemně protřepejte k docílení homogenní suspenze. Vakcína musí být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizorodých částic nebo na změnu fyzikálního vzhledu. Vakcína po rekonstituci je čirý, bezbarvý roztok.
- Okamžitě nasajte a aplikujte 0,5 ml injekční suspenze.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sanofi Pasteur S.A.  
2, avenue Pont Pasteur  
69007 Lyon, Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

59/123/90-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22.1.1990 / 15.8.2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15.8.2012