VERORAB®

Vaccino Antirabbico Inattivato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

sanofi

VERORAB®
Vaccino Antirabbico Inattivato

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verorab, polvere e solvente per sospensione iniettabile.
Vaccino antirabbico, inattivato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione con 0,5 mL di solvente, 1 flaconcino contiene:
Virus della rabbia[a], ceppo WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inattivato)..... 3,25 UI[b]

[a] Prodotto su cellule Vero
[b] Quantità misurata in base al test ELISA rispetto allo standard internazionale

ECCIPIENTE CON EFFETTI NOTI:

Fenilalanina ..... 4,1 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

Verorab può contenere tracce di polimixina B, streptomicina e neomicina, utilizzate nel processo di produzione (vedere paragrafo 4.3).

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.
Prima della ricostituzione, la polvere è di colore bianco uniforme.
Il solvente è una soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Verorab è indicato per la profilassi della rabbia pre-esposizione e post-esposizione in tutte le fasce di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Verorab deve essere utilizzato in base alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

POSOLOGIA

La dose raccomandata è 0,5 mL di vaccino ricostituito da somministrare per via intramuscolare (IM) o 0,1 mL di vaccino ricostituito da somministrare per via intradermica (ID) in ogni sito di iniezione.

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Per l'immunizzazione primaria pre-esposizione, gli individui possono essere vaccinati secondo uno dei programmi di vaccinazione presentati nella Tabella 1 e secondo le raccomandazioni ufficiali locali, se disponibili.

Tabella 1: Programmi di vaccinazione pre-esposizione

	G0	G7	G21 o G28
Uso intramuscolare (0,5 mL per dose)			
Regime a tre dosi Uso IM – 0,5 mL	1 dose	1 dose	1 dose
Regime di una settimana[(a)] Uso IM – 0,5 mL	1 dose	1 dose	–
Uso intradermico[(c)] (0,1 mL per dose)			
Regime di una settimana[(b)] Uso ID – 0,1 mL	2 dosi[(b)]	2 dosi[(b)]	–

[(a)] Questo regime non deve essere utilizzato negli individui immunocompromessi (vedere sottosezione "Individui immunocompromessi")
[(b)] Un'iniezione in ciascun braccio (per adulti e bambini) o nella regione anterolaterale di ciascuna coscia (neonati e bambini)

Le dosi di richiamo sono determinate in base al rischio di esposizione e ai test sierologici per rilevare la presenza di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia (≥0,5 UI/mL). Una dose di richiamo consiste in una dose da 0,5 mL somministrata per via intramuscolare o una dose di 0,1 mL somministrata per via intradermica secondo le raccomandazioni dell'OMS.
Verorab può essere somministrato per il richiamo dopo vaccinazione primaria effettuata con un vaccino antirabbico prodotto su colture cellulari (un vaccino antirabbico preparato su cellule Vero o in cellule diploidi umane (*Human Diploid Cell Vaccine*, HDCV).

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

La profilassi post-esposizione deve essere iniziata il prima possibile dopo la sospetta esposizione alla rabbia. In tutti i casi, la corretta cura delle ferite (lavaggio attento di tutti i morsi e graffi con sapone o detergente e quantità abbondanti di acqua e/o agenti virucidi) deve essere eseguita immediatamente o appena possibile dopo l'esposizione. Essa deve essere eseguita prima della somministrazione del vaccino o delle immunoglobuline antirabbiche, quando queste sono indicate.

Tabella 2: Guida dell'OMS per la profilassi post-esposizione a seconda della gravità dell'esposizione (da adattare in base alle raccomandazioni ufficiali locali).

Categoria di esposizione	Tipo di esposizione a un animale domestico o selvatico, sospetto o confermato come rabbioso o non disponibile per il test	Profilassi post-esposizione raccomandata
I	Toccare o nutrire gli animali. Leccatura di pelle integra. (Nessuna esposizione)	Nessuna se è disponibile un'anamnesi affidabile[a].
II	Rosicchiatura di cute non protetta. Graffi minori o abrasioni senza sanguinamento. (Esposizione)	Somministrare immediatamente il vaccino antirabbico. Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni[b] o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo. Trattare come categoria III se si tratta di esposizione a pipistrelli.
III	Morsi[c] o graffi transdermici singoli o multipli, leccatura di cute lesionata o contaminazione di mucose con saliva (leccatura), esposizione a pipistrelli (esposizione grave).	Somministrare immediatamente il vaccino antirabbico e le immunoglobuline antirabbiche, preferibilmente il prima possibile dopo l'inizio della profilassi post-esposizione. Le immunoglobuline antirabbiche possono essere iniettate fino a 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose del vaccino. Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni[b] o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo.

[a] Se l'animale è un cane o un gatto apparentemente sano che vive in un'area a basso rischio e viene posto sotto osservazione veterinaria, il trattamento può essere posticipato.
[b] Questo periodo di osservazione si applica solo a gatti e cani. A eccezione delle specie a rischio o in via di estinzione, gli animali domestici e gli animali selvatici con sospetta rabbia devono essere sottoposti a eutanasia e i loro tessuti devono essere esaminati per la presenza del virus della rabbia con metodi di laboratorio appropriati.
[c] I morsi, in particolare su testa, collo, viso, mani e genitali, sono classificati come esposizione di categoria III a causa dell'estesa innervazione di queste parti del corpo.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE DI INDIVIDUI NON IMMUNIZZATI

Gli individui non immunizzati possono essere vaccinati in base a uno dei regimi vaccinali per uso intramuscolare (IM) o per uso intradermico (ID) presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Profilassi post-esposizione di individui non immunizzati

	G0	G3	G7	G14	G21	G28
Uso intramuscolare (0,5 mL per dose)						
Protocollo IM di Essen Uso IM – 0,5 mL/dose	1 dose	1 dose	1 dose	1 dose	–	1 dose
Protocollo IM di Zagabria Uso IM – 0,5 mL/dose	2 dosi[a]	–	1 dose	–	1 dose	–

	G0	G3	G7	G14	G21	G28
Uso intradermico[d] (0,1 mL per dose)						
Nuovo regime ID della Croce Rossa della Thailandia (TRC) Uso ID – 0,1 mL/dose	2 dosi[b]	2 dosi[b]	2 dosi[b]	–	–	2 dosi[b]
Regime ID dell'Istituto Pasteur della Cambogia (IPC) Uso ID – 0,1 mL/dose	2 dosi[b]	2 dosi[b]	2 dosi[b]	–	–	–
Regime ID di 1 settimana in 4 siti Uso ID – 0,1 mL/dose	4 dosi[c]	4 dosi[c]	4 dosi[c]	–	–	–

[a] Un'iniezione IM nella regione anterolaterale di ciascuna coscia (nei neonati e nei bambini piccoli) o in ciascun deltoide (nei bambini più grandi e negli adulti).
[b] Da iniettare in 2 siti separati, se possibile controlateralmente.
[c] Da iniettare in 4 siti separati.
[d] Vedere il paragrafo 5.1.

Indipendentemente dal regime utilizzato, la vaccinazione non deve essere interrotta a meno che l'animale sia dichiarato non rabbico.
Le immunoglobuline antirabbiche devono essere somministrate in concomitanza con il vaccino, in caso di esposizione di categoria III (classificazione OMS, vedere Tabella 2). Se possibile, ogni dose di vaccino deve essere somministrata in un sito del corpo distante dai siti di somministrazione delle immunoglobuline.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE PER INDIVIDUI GIÀ IMMUNIZZATI
In conformità alle raccomandazioni ufficiali, ciò si applica a individui che hanno già ricevuto una profilassi pre-esposizione o una profilassi post-esposizione o che hanno interrotto la profilassi post-esposizione dopo aver ricevuto almeno due dosi di vaccino preparato su coltura cellulare.
Gli individui che sono già stati immunizzati devono ricevere 1 dose di vaccino (0,5 mL per via intramuscolare o 0,1 mL per via intradermica) al G0 e 1 dose al G3. In alternativa, 4 iniezioni intradermiche da 0,1 mL possono essere somministrate in 4 siti separati al G0. Le immunoglobuline antirabbiche non sono indicate in questo caso.

INDIVIDUI IMMUNOCOMPROMESSI
- **Profilassi pre-esposizione.** Si deve utilizzare un regime di 3 dosi (elencate nella sottosezione "Profilassi pre-esposizione") e si deve eseguire un test sierologico per gli anticorpi neutralizzanti da 2 a 4 settimane dopo la vaccinazione per valutare la possibile necessità di una dose aggiuntiva del vaccino.
- **Profilassi post-esposizione.** Deve essere somministrato un regime vaccinale completo post-esposizione. L'immunoglobulina antirabbica deve essere somministrata in concomitanza con il vaccino in caso di qualsiasi esposizione di categoria II o III (vedere Tabella 2).

POPOLAZIONE PEDIATRICA
I bambini devono ricevere la stessa dose degli adulti.

MODO DI SOMMINISTRAZIONE
- **Uso intramuscolare (IM).** Il vaccino viene somministrato nella regione anterolaterale del muscolo della coscia nei neonati e nei bambini piccoli e nel muscolo deltoide nei bambini più grandi e negli adulti.
- **Uso intradermico (ID).** Il vaccino è somministrato preferibilmente nella parte superiore del braccio o nell'avambraccio. Non eseguire l'iniezione nella regione delle natiche. Non eseguire l'iniezione per via intravascolare.

PRECAUZIONI DA PRENDERE PRIMA DELLA MANIPOLAZIONE O DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL MEDICINALE
Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 CONTROINDICAZIONI

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE
Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, alla polimixina B, alla streptomicina, alla neomicina o a qualsiasi antibiotico della stessa classe nel corso di una precedente somministrazione o a un qualsiasi vaccino contenente gli stessi componenti.
La vaccinazione deve essere posticipata in caso di malattie febbrili o acute.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE
Considerato l'esito sempre fatale delle infezioni dichiarate da rabbia, non vi sono controindicazioni alla vaccinazione post-esposizione.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

TRACCIABILITÀ
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

AVVERTENZE SPECIALI

Come per tutti i vaccini, Verorab può non proteggere il 100% degli individui vaccinati.
Usare con cautela in persone con allergie note alla polimixina B, alla streptomicina, alla neomicina (presenti in tracce nel vaccino) o a qualsiasi antibiotico della stessa classe.

PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Le raccomandazioni sulla schedula di vaccinazione devono essere seguite scrupolosamente.
La necessità di effettuare esami sierologici (per valutare la sieroconversione negli individui) deve essere determinata in accordo alle raccomandazioni ufficiali.
Quando il vaccino viene somministrato a individui con immunodeficienza nota, a causa di una malattia immunosoppressiva o di un trattamento immunosoppressivo concomitante (compresi i corticosteroidi), gli esami del sangue devono essere eseguiti da 2 a 4 settimane dopo la vaccinazione per garantire che sia stata ottenuta una risposta vaccinale immunizzante. In caso di vaccinazione post-esposizione, deve essere somministrato un regime vaccinale completo. Deve essere somministrata anche l'immunoglobulina antirabbica in concomitanza con il vaccino in caso di qualsiasi esposizione di categoria II o III (vedere paragrafo 4.2).
Non eseguire l'iniezione per via intravascolare: assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno.
Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica dopo la somministrazione del vaccino, in particolare in caso di post-esposizione in individui con ipersensibilità nota alla polimixina B, alla streptomicina, alla neomicina o a qualsiasi antibiotico della stessa classe, devono essere prontamente disponibili trattamento e supervisione medica appropriati.
Come per tutti i vaccini iniettabili, Verorab deve essere somministrato con cautela in individui con trombocitopenia o disturbi della coagulazione, in quanto l'iniezione intramuscolare può indurre sanguinamento in questi individui.
Reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni dovute allo stress, possono verificarsi a seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione come risposta psicogena all'iniezione con ago. Ciò può essere accompagnato da diversi segni neurologici, come disturbi visivi transitori e parestesia. È importante che vengano adottate delle procedure per evitare lesioni da svenimento.

SIRINGHE PRE-RIEMPITE SENZA AGO INSERITO

I cappucci delle siringhe pre-riempite senza ago inserito contengono un derivato del lattice di gomma naturale, che può causare gravi reazioni allergiche nei soggetti sensibili al lattice.

VERORAB CONTIENE FENILALANINA, POTASSIO E SODIO

Verorab contiene 4,1 microgrammi di fenilalanina per dose da 0,5 mL equivalente a 0,068 microgrammi/kg per una persona di 60 kg. La fenilalanina può essere nociva per le persone affette da fenilchetonuria (*Phenylketonuria*, PKU), una rara patologia genetica in cui la fenilalanina si accumula perché l'organismo non è in grado di smaltirla correttamente.
Verorab contiene meno di 1 mmol di potassio (39 mg) e meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza potassio" e "senza sodio".

POPOLAZIONE PEDIATRICA

Il potenziale rischio di apnea con necessità di monitoraggio respiratorio per 48-72 ore deve essere attentamente preso in considerazione quando si somministrano le dosi di vaccinazione primaria in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o meno) e in particolare in quelli con anamnesi di immaturità respiratoria.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI E ALTRE FORME D'INTERAZIONE

I trattamenti immunosoppressivi, compresa la terapia sistemica a lungo termine con corticosteroidi, possono interferire con la produzione di anticorpi e portare a vaccinazione inefficace. Si raccomanda pertanto di eseguire un test sierologico 2-4 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.2).
Verorab può essere somministrato in concomitanza con un vaccino antitifico a base di polisaccaride Vi durante la stessa seduta di vaccinazione, utilizzando due diversi siti di iniezione.
Le immunoglobuline antirabbiche o qualsiasi altro prodotto e il vaccino antirabbico non devono mai essere combinati nella stessa siringa o iniettati nello stesso sito (vedere paragrafo 6.2).
Poiché le immunoglobuline antirabbiche interferiscono con lo sviluppo della risposta immunitaria al vaccino antirabbico, è necessario seguire scrupolosamente le raccomandazioni per la somministrazione delle immunoglobuline antirabbiche.

4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

GRAVIDANZA

I dati sull'uso di Verorab nelle donne in gravidanza sono limitati. Con questo vaccino non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione degli animali.

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Data la gravità della malattia, la vaccinazione deve essere somministrata alle donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo una valutazione dei rischi e dei benefici, in accordo alla normale schedula vaccinale.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Data la gravità della malattia, il vaccino può essere somministrato durante la gravidanza.

ALLATTAMENTO

Non è noto se Verorab sia escreto nel latte materno. Non è stato identificato e non è previsto alcun rischio per i neonati che ricevono latte materno.

Verorab può essere somministrato a donne che allattano dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

FERTILITÀ

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con Verorab.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Sono stati segnalati frequentemente capogiri post-vaccinazione (vedere paragrafo 4.8). Può influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

Oltre 13000 partecipanti allo studio, tra cui circa 1000 bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, hanno ricevuto almeno una dose di Verorab negli studi clinici.
Le reazioni avverse sono state generalmente di intensità moderata e si sono verificate entro 3 giorni dalla vaccinazione. La maggior parte delle reazioni si è risolta spontaneamente entro 1-3 giorni dalla loro insorgenza.
Gli eventi avversi più comuni in tutte le fasce di età (eccetto nei neonati/nei bambini di età inferiore ai 24 mesi) sono stati cefalea, malessere, mialgia e dolore in sede di iniezione. Le reazioni al sito di iniezione (dolore, eritema e gonfiore) erano più comuni dopo un'iniezione ID rispetto a un'iniezione IM. Il dolore era la reazione in sede di iniezione più comune per entrambe le vie di somministrazione.

TABELLA DELLE REAZIONI AVVERSE

Le reazioni indesiderate elencate di seguito sono state segnalate durante gli studi clinici e la sorveglianza post-commercializzazione a livello mondiale. All'interno di ogni classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

- **molto comune** (≥1/10);
- **comune** (≥1/100, <1/10);
- **non comune** (≥1/1000, <1/100);
- **raro** (≥1/10.000 e <1/1000);
- **molto raro** (<1/10000);
- **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni indesiderate	**Adulti** ≥18 anni	**Popolazione pediatrica** di età inferiore a 18 anni
	Frequenza	**Frequenza**
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Linfoadenopatia	Comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		
Reazioni allergiche (ad es., eruzione cutanea, orticaria, prurito)	Non comune	Non comune
Reazioni anafilattiche e angioedema	Non nota	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Diminuzione dell'appetito	Non comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Molto comune	Molto comune
Capogiri/vertigine	Non comune	–
Irritabilità (nei neonati/bambini piccoli)	–	Molto comune
Sonnolenza (nei neonati/bambini piccoli)	–	Molto comune
Insonnia (nei neonati/bambini piccoli)	–	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Perdita improvvisa dell'udito, che può persistere	Non nota	Non nota

Reazioni indesiderate	Adulti ≥18 anni	Popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni
	Frequenza	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Dispnea	Raro	–
Patologie gastrointestinali		
Nausea	Non comune	–
Dolore addominale	Non comune	Non comune
Diarrea	Non comune	–
Vomito	–	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Mialgia	Molto comune	Molto comune
Artralgia	Non comune	–
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Dolore in sede di iniezione (uso IM)	Molto comune	Molto comune
Dolore in sede di iniezione (uso ID)	Molto comune	Molto comune
Eritema in sede di iniezione (uso IM)	Comune	Comune
Eritema in sede di iniezione (uso ID)	Molto comune	Molto comune
Prurito in sede di iniezione (uso IM)	Comune	–
Prurito in sede di iniezione (uso ID)	Comune	Non comune
Tumefazione in sede di iniezione (uso IM)	Comune	Comune
Tumefazione in sede di iniezione (uso ID)	Comune	Molto comune
Indurimento in sede di iniezione (uso IM)	Comune	–
Ematoma nel sito di iniezione (uso ID)	Non comune	–
Malessere	Molto comune	Molto comune
Sindrome simil-influenzale	Comune	–
Febbre	Comune	Comune
Astenia	Non comune	–
Brividi	Non comune	Non comune
Pianto inconsolabile (nei neonati/bambini piccoli)	–	Molto comune

SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo *https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse*

4.9 SOVRADOSAGGIO

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio negli studi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini antirabbici, codice ATC: J07BG01.

MECCANISMO D'AZIONE

La protezione dopo la vaccinazione è fornita dall'induzione di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia (RVNA).
Sono stati condotti studi clinici per valutare l'immunogenicità del vaccino nella profilassi post-esposizione e pre-esposizione. Livelli di RVNA ≥0,5 UI/mL sono considerati protettivi dall'OMS.

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Negli studi clinici che hanno valutato un regime vaccinale a 3 dosi [G0, G7, G28 (o G21)] sia negli adulti sia nei bambini, tutti i partecipanti allo studio hanno ottenuto una risposta immunitaria adeguata, con titolo RVNA ≥0,5 UI/mL entro il G14 dopo la fine della schedula di vaccinazione primaria.
Un *follow-up* a dieci anni in 49 partecipanti allo studio che hanno ricevuto un regime a 3 dosi (G0, G7 e G28) seguito da una dose di richiamo a 1 anno, ha dimostrato una risposta immunitaria persistente, con titolo RVNA mantenuto per 10 anni nel 96,9% dei partecipanti allo studio vaccinati.
Il programma di pre-esposizione di una settimana per via IM (una dose da 0,5 mL al G0 e una dose da 0,5 mL al G7) è stato valutato in uno studio (VAJ00001) su 75 partecipanti allo studio (inclusi 35 bambini di età compresa tra 2 e 17 anni).
Al G21, il 98,6% dei partecipanti allo studio ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL.
Un anno dopo, a seguito di una PEP simulata con due dosi da 0,5 mL iniettate a distanza di 3 giorni l'una dall'altra (al G0 e G3) per via IM, è stata dimostrata una risposta anamnestica elevata e rapida in tutti i partecipanti allo studio a partire dal G7 (7 giorni dopo la prima dose di PEP).
In altri 5 studi di supporto condotti con Verorab su un totale di 392 partecipanti allo studio nel contesto di una valutazione del regime a 3 dosi (al G0, G7, G21 o G28) per via IM, tutti i partecipanti allo studio hanno raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL, al G21 o al G28, dopo le 2 dosi (al G0 e al G7), appena prima dell'iniezione della terza dose.
Il programma di pre-esposizione di una settimana per via intradermica (ID) (due dosi da 0,1 mL al G0 e due dosi da 0,1 mL al G7) è stato valutato in uno studio su 75 partecipanti allo studio (tra cui 36 bambini di età compresa tra 2 e 17 anni).
Al G21, il 97,2% dei partecipanti allo studio ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL.
Un anno dopo, a seguito di una PEP simulata con due dosi da 0,1 mL iniettate a distanza di 3 giorni (al G0 e G3) per via ID, è stata dimostrata una risposta anamnestica rapida ed elevata in tutti i partecipanti allo studio a partire dal G7, a eccezione di un partecipante allo studio che è rimasto sieronegativo in tutti i punti temporali nonostante avesse completato tutte le vaccinazioni dello studio.
In un altro studio di supporto condotto su 430 partecipanti allo studio che hanno ricevuto una dose da 0,1 mL di Verorab al G0 e una dose da 0,1 mL al G7 per via ID, il 99,1% dei partecipanti allo studio ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL al G21.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Nelle sperimentazioni cliniche volte a valutare il regime di Essen a 5 dosi intramuscolo (G0, G3, G7, G14 e G28) e il regime di Zagabria a 4 dosi intramuscolo (2 dosi al G0, quindi 1 dose al G7 e 1 dose al G21) sia nei bambini sia negli adulti, Verorab ha indotto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL entro il G14 in quasi tutti i partecipanti allo studio vaccinati ed entro il G28 in tutti i partecipanti allo studio vaccinati.
Durante uno studio di fase 3 (RAB40) che ha incluso 600 partecipanti allo studio esposti di età compresa tra 11 mesi e 50 anni, sono stati esaminati 2 regimi di profilassi post-esposizione (*Post-Exposure Prophylaxis*, PEP) intradermici: 1 regime in 4 siti in 1 settimana (4 dosi al G0, 4 dosi al G3 e 4 dosi al G7) con o senza immunoglobulina antirabbica equina (ERIG) al G0 e il regime della Croce Rossa della Thailandia (TRC) (2 dosi al G0, 2 dosi al G3, 2 dosi al G7 e 2 dosi al G28) con immunoglobulina antirabbica equina (ERIG) al G0. Anche il regime dell'Istituto Pasteur della Cambogia (IPC) (2 dosi al G0, G3 e G7) è stato documentato al G14 come parte del regime TRC. Quasi tutti i partecipanti allo studio vaccinati (98,8%) hanno raggiunto un livello RVNA ≥0,5 UI/mL entro il G14. Un confronto diretto dell'immunogenicità dopo l'uso intradermico (ID) rispetto all'uso intramuscolare (IM) non è stato effettuato. Cinque anni dopo, il livello protettivo RVNA è stato mantenuto in oltre l'84% dei partecipanti allo studio che hanno ricevuto un regime in 4 siti in 1 settimana con o senza ERIG [rispettivamente 84,8% (112/132) e 97,6% (123/126)] e nel 64,1% (IC al 95%: 55,1; 72,3) dei partecipanti allo studio (82/128) che hanno ricevuto il regime TRC con ERIG. Tutti i soggetti dovevano ricevere una vaccinazione di richiamo di Verorab in 4 siti ID (PEP simulata) 5 anni dopo il regime primario. Undici giorni dopo la dose di richiamo, tutti i partecipanti allo studio vaccinati hanno raggiunto un livello RVNA ≥0,5 UI/mL il G14 [media geometrica dei titoli anticorpali (*Geometric Mean Titre*, GMT) compresa tra 138 e 193 UI/mL].
In un altro studio di fase 3 (VRV09) che valutava il regime TRC e documentava il regime IPC al G14 come parte del regime TRC, un totale di 135 partecipanti allo studio (tra cui 56 bambini di età compresa tra 1 e 17 anni e 79 adulti di età compresa tra 18 e 65 anni) ha ricevuto Verorab. Gli adulti hanno ricevuto contemporaneamente immunoglobuline antirabbiche equine (ERIG) o immunoglobuline antirabbiche umane (HRIG) al G0. Al G14, tra i partecipanti con dati disponibili, il 98% (48/49) dei bambini aveva un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Il 51,9% (28/54) e il 55,6% (5/9) degli adulti che hanno ricevuto in concomitanza HRIG ed ERIG, rispettivamente, avevano un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Al G42, il 100% degli adulti (37/37) che hanno ricevuto in concomitanza HRIG e il 100% dei bambini (52/52) avevano un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Al G90, il 78,4%

(29/37) degli adulti che hanno ricevuto in concomitanza HRIG e il 98,1% (51/52) dei bambini avevano un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Non ci sono dati a G42 e G90 per gli adulti che hanno ricevuto ERIG.
Il regime IPC è stato valutato anche in uno studio in un contesto di *real life* (RAB56) su 112 partecipanti allo studio esposti di età compresa tra 3 e 71 anni, che hanno ricevuto Verorab. Quattordici partecipanti allo studio hanno ricevuto in concomitanza ERIG al G0. Tutti i partecipanti allo studio (n=112) hanno raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL sia al G14 che al G28. La somministrazione di HRIG o ERIG in concomitanza con il vaccino antirabbico, a causa dell'interferenza immunitaria, può causare una leggera riduzione della media del titolo RVNA.
L'efficacia di Verorab è stata valutata in 44 adulti partecipanti allo studio morsi da animali rabbici in uno studio clinico di fase 4. I partecipanti allo studio hanno ricevuto il vaccino in base al regime di Essen a 5 dosi (G0, G3, G7, G14 e G28 per uso IM) e immunoglobuline, se necessarie. Tutti i partecipanti allo studio erano in vita 3 anni dopo la profilassi post-esposizione.

POPOLAZIONE PEDIATRICA

Complessivamente, la percentuale di partecipanti allo studio con titolo RVNA ≥0,5 UI/mL tende a essere più elevata nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta.

PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Nello studio (VAJ00001) che ha valutato il programma di pre-esposizione di una settimana per via intradermica (due dosi da 0,1 mL di Verorab al G0 e due dosi da 0,1 mL al G7) o per via IM (una dose da 0,5 mL di Verorab al G0 e una dose da 0,5 mL al G7) in 71 bambini di età compresa tra 2 e 17 anni, tutti i bambini hanno raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL al G21.
Un anno dopo, a seguito di una PEP simulata con due dosi iniettate a distanza di 3 giorni l'una dall'altra (al G0 e G3) per via IM o ID, è stata dimostrata una risposta anamnestica elevata e rapida in tutti i partecipanti allo studio a partire dal G7.

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Nello studio di fase 3 (RAB40), che ha valutato i due regimi ID PEP di profilassi post-esposizione intradermica, ossia il regime in 4 siti in una settimana (4 dosi da 0,1 mL in ciascuno dei G0, G3 e G7) con e senza ERIG al G0, e il regime TRC (2 dosi da 0,1 mL in ciascuno dei G0, G3, G7 e G28) con ERIG al G0, documentando anche il regime IPC (2 dosi da 0,1 mL in ciascuno dei G0, G3 e G7) al G14 come parte del regime TRC, un totale di 319 bambini esposti di età compresa tra gli 11 mesi e i 17 anni ha ricevuto Verorab. Al G14, tutti i bambini con dati disponibili hanno raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Undici giorni dopo la PEP simulata con il regime ID "a 4 dosi eseguito in una singola seduta" (dose di richiamo), tutti i bambini avevano un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL.
Nell'altro studio di fase 3 (VRV09) che valutava il regime TRC e documentava il regime IPC al G14 come parte del regime TRC, un totale di 56 bambini di età compresa tra 1 e 17 anni ha ricevuto Verorab. Al G14, tra i bambini con dati disponibili, il 98% (48/49) ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Al G42, il 100% dei bambini (52/52) ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL. Al G90, il 98,1% (51/52) dei bambini aveva ancora un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL.
Nello studio in un contesto di *real life* (RAB56), che ha valutato anche il regime IPC, un totale di 55 bambini a partire dai 3 anni di età esposti ha ricevuto Verorab. Sia al G14 che al G28, il 100% dei bambini (n=55) ha raggiunto un titolo RVNA ≥0,5 UI/mL.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

I dati sugli animali, compresi gli studi con dose singola o con dose ripetuta, non hanno rivelato risultati inaspettati e nessuna tossicità organo-specifica.
Con questo vaccino non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo e sulla riproduzione degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

POLVERE*

- Maltosio
- Soluzione di albumina umana al 20%
- Terreno di coltura BME (*Basal Medium Eagle*): miscela di sali minerali (compreso il potassio), vitamine, destrosio e amminoacidi (compresa la L-fenilalanina)
- Acido cloridrico e idrossido di sodio per la regolazione del pH
- Acqua per preparazioni iniettabili

**Composizione della polvere prima della fase di liofilizzazione.*

SOLVENTE

- Cloruro di sodio
- Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Le immunoglobuline antirabbiche o qualsiasi altro prodotto e il vaccino antirabbico non devono mai essere combinati nella stessa siringa o iniettati nello stesso sito.

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

3 anni

Dopo la prima apertura/ricostituzione:

- **Per l'uso intramuscolare** il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
- **Per l'uso intradermico** è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica dopo la ricostituzione per 6 ore a 25 °C al riparo dalla luce. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso di utilizzo non immediato, la durata e le condizioni di conservazione e utilizzo (vedere il paragrafo 6.6) sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Non congelare.
Conservare nella confezione esterna originale, al riparo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere il paragrafo 6.3.

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con un tappo (clorobutile) e un cappuccio + 0,5 mL di solvente in siringa pre-riempita (vetro di Tipo I) con un tappo a stantuffo (clorobutile o bromobutile) e un ago pre-saldato fornito di cappuccio. Confezione da 1 o 10.

Polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo (clorobutile) e cappuccio + 0,5 mL di solvente in siringa pre-riempita (vetro di Tipo I) senza ago, con stantuffo (clorobutile o bromobutile) e cappuccio protettivo (elastomero: gomma stirene butadiene). Scatola da 1 o 10. I cappucci delle siringhe pre-riempite senza ago inserito contengono un derivato del lattice di gomma naturale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

ISTRUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE

- Rimuovere il cappuccio del flaconcino di polvere liofilizzata.
- Avvitare l'asta dello stantuffo nella siringa, se fornito separatamente.
- Per la siringa senza ago: collegare l'ago per la ricostituzione alla siringa.
- Iniettare il solvente nel flaconcino di polvere liofilizzata.
- Agitare delicatamente il flaconcino fino a ottenere una sospensione omogenea della polvere.
- Il vaccino ricostituito deve essere limpido, omogeneo e privo di particelle.
  - Per la siringa con ago presaldato:
    - Rimuovere e smaltire la siringa utilizzata per la ricostituzione del vaccino.
    - Utilizzare una nuova siringa con un nuovo ago per prelevare il vaccino ricostituito.
  - Per la siringa senza ago:
    - Prelevare la sospensione utilizzando una siringa.
- Sostituire l'ago utilizzato per prelevare il vaccino con un nuovo ago per iniezione intramuscolare o intradermica.
- La lunghezza dell'ago utilizzato per la somministrazione del vaccino deve essere adattata all'individuo.

Se Verorab viene somministrato per via intramuscolare, il vaccino deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se Verorab viene somministrato per via intradermica, il vaccino può essere utilizzato fino a 6 ore dopo la ricostituzione a condizione che sia conservato a una temperatura non superiore a 25 °C e al riparo dalla luce. Dopo la ricostituzione con il solvente, utilizzando tecniche asettiche, ogni dose di 0,1 mL deve essere prelevata dal flaconcino. Il resto può essere utilizzato per un altro individuo. Prima di ogni prelievo, agitare delicatamente il flaconcino per ottenere una sospensione omogenea. Per prelevare e somministrare ciascuna dose di vaccino a ciascun individuo, è necessario utilizzare un nuovo ago sterile e una nuova siringa sterile per evitare l'infezione crociata. Il vaccino ricostituito inutilizzato deve essere smaltito dopo 6 ore. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050684012 - "Polvere e solvente per sospensione iniettabile"
1 flaconcino in vetro polvere da 3,25 UI e 1 siringa preriempita in vetro da 0,5 mL di solvente con ago presaldato

050684024 - "Polvere e solvente per sospensione iniettabile"
10 flaconcini in vetro polvere da 3,25 UI e 10 siringhe preriempite in vetro da 0,5 mL di solvente con ago presaldato

050684036 - "Polvere e solvente per sospensione iniettabile"
1 flaconcino in vetro polvere da 3,25 UI e 1 siringa preriempita in vetro da 0,5 mL di solvente senza ago

050684048 - "Polvere e solvente per sospensione iniettabile"
10 flaconcini in vetro polvere da 3,25 UI e 10 siringhe preriempite in vetro da 0,5 mL di solvente senza ago

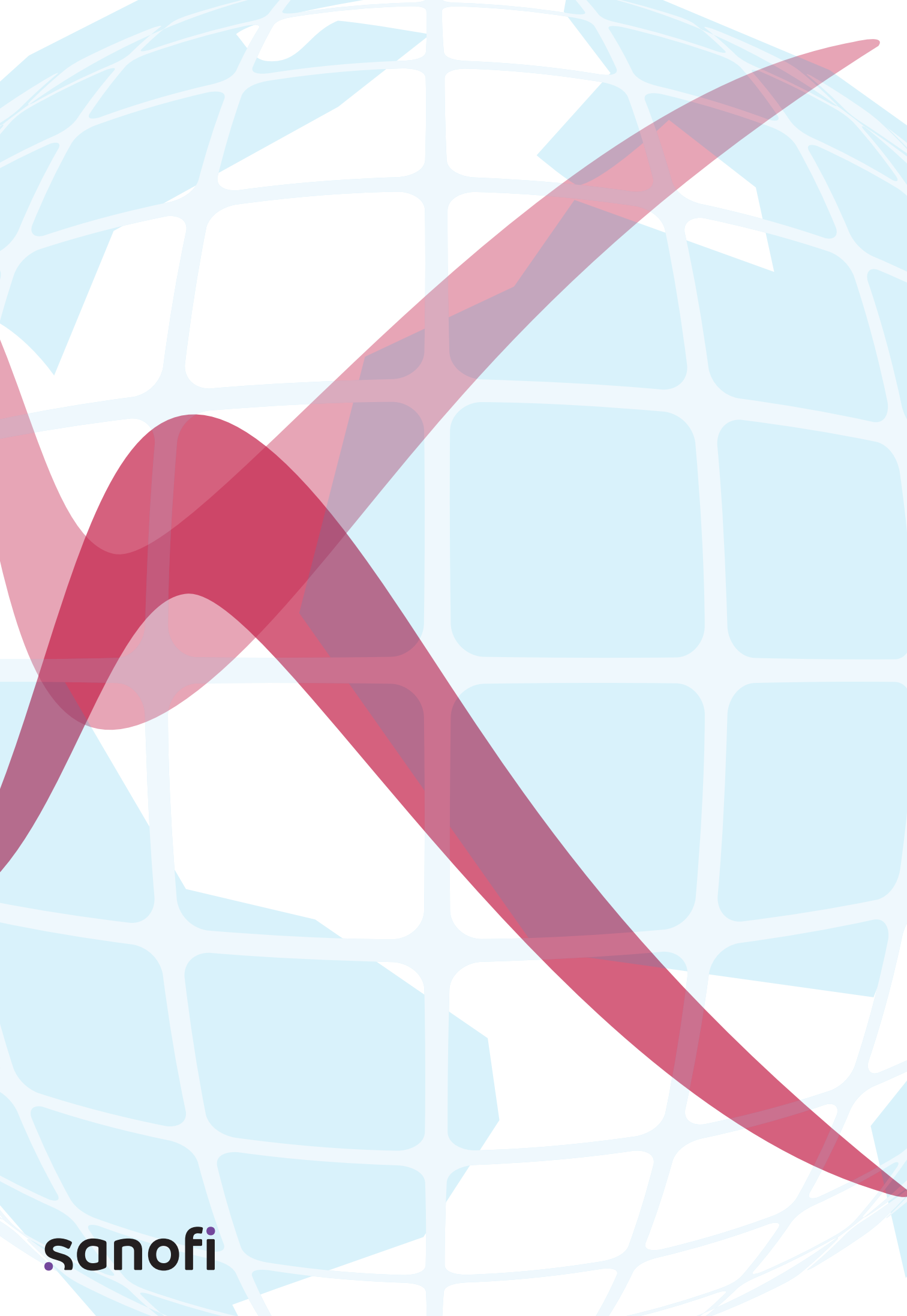
9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/11/2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2026

VERORAB®
Classe: C
Classificazione ai fini della fornitura: RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.
Prezzo al pubblico: 110,00 €
AIC n. 050684012, "Polvere e solvente per sospensione iniettabile" 1 flaconcino in vetro polvere da 3,25 UI e 1 siringa preriempita in vetro da 0,5 mL di solvente con ago presaldato


sanofi