



**VERORAB<sup>®</sup>**

Vaccino Antirabbico Inattivato

**RIASSUNTO  
DELLE CARATTERISTICHE  
DEL PRODOTTO**

**sanofi**



# 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<sup>a</sup>, ceppo WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inattivato).....3,25 UI<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Prodotto su cellule VERO

<sup>b</sup> 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, streptomina 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) (pre-esposizione o post-esposizione) o 0,1 mL di vaccino ricostituito da somministrare per via intradermica (ID) (solo post-esposizione).

#### PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE

Il ciclo primario di immunizzazione pre-esposizione consiste in tre dosi di 0,5 mL di Verorab da somministrare per via intramuscolare nei giorni (G) G0, G7 e G28. La dose programmata al G28 può essere somministrata al G21, se necessario. 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 ( $\geq 0,5$  UI/mL). Una dose di richiamo consiste in una dose da 0,5 mL somministrata per via intramuscolare. 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 1. 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<br>Leccatura di pelle integra<br><br>(nessuna esposizione)   | Nessuna se è disponibile un'anamnesi affidabile <sup>(a)</sup> .   |
| II                       | Rosicchiatura di cute non protetta<br><br>Graffi minori o abrasioni senza sanguinamento.<br><br>(esposizione)  | Somministrare immediatamente il vaccino antirabbico.<br><br>Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni <sup>(b)</sup> o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo.<br><br>Trattare come categoria III se si tratta di esposizione a pipistrelli.  |
| III                      | Morsi <sup>(c)</sup> 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.<br><br>Le immunoglobuline antirabbiche possono essere iniettate fino a 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose del vaccino.<br><br>Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni <sup>(b)</sup> o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo. |

<sup>(a)</sup> 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.

<sup>(b)</sup> 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.

<sup>(c)</sup> 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 SOGGETTI NON IMMUNIZZATI

I soggetti non immunizzati possono essere vaccinati in base a uno dei regimi vaccinali per uso intramuscolare (IM) o per uso intradermico (ID) presentati nella Tabella 2.

**Tabella 2. Profilassi post-esposizione di soggetti non immunizzati**

|   | G0                    | G3                    | G7                    | G14    | G21    | G28                   |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|--------|-----------------------|
| <b>Uso intramuscolare (0,5 mL per dose)</b>   |                       |                       |                       |        |        |                       |
| <b>Protocollo IM di Essen</b><br>Uso IM - 0,5 mL/dose                                   | 1 dose                | 1 dose                | 1 dose                | 1 dose | -      | 1 dose                |
| <b>Protocollo IM di Zagabria</b><br>Uso IM - 0,5 mL/dose                                | 2 dosi <sup>(a)</sup> | -                     | 1 dose                | -      | 1 dose | -                     |
| <b>Uso intradermico<sup>(d)</sup> (0,1 mL per dose)</b>                                 |                       |                       |                       |        |        |                       |
| <b>Nuovo regime ID della Croce Rossa della Thailandia (TRC)</b><br>Uso ID - 0,1 mL/dose | 2 dosi <sup>(b)</sup> | 2 dosi <sup>(b)</sup> | 2 dosi <sup>(b)</sup> | -      | -      | 2 dosi <sup>(b)</sup> |
| <b>Regime ID dell'Istituto Pasteur della Cambogia (IPC)</b><br>Uso ID - 0,1 mL/dose     | 2 dosi <sup>(b)</sup> | 2 dosi <sup>(b)</sup> | 2 dosi <sup>(b)</sup> | -      | -      | -                     |
| <b>Regime ID di 1 settimana in 4 siti</b><br>Uso ID - 0,1 mL/dose                       | 4 dosi <sup>(c)</sup> | 4 dosi <sup>(c)</sup> | 4 dosi <sup>(c)</sup> | -      | -      | -                     |

<sup>(a)</sup> 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).

<sup>(b)</sup> Da iniettare in 2 siti separati, se possibile controlateralmente.

<sup>(c)</sup> Da iniettare in 4 siti separati.

<sup>(d)</sup> Vedere 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 1). 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 SOGGETTI GIÀ IMMUNIZZATI**

In conformità alle raccomandazioni ufficiali, ciò si applica ai soggetti 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. I soggetti 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.

#### **SOGGETTI IMMUNOCOMPROMESSI**

- **Profilassi pre-esposizione.** Gli esami del sangue per gli anticorpi neutralizzanti devono essere eseguiti 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 1).

#### **POPOLAZIONE PEDIATRICA**

I bambini devono ricevere la stessa dose degli adulti vale a dire 0,5 mL per via intramuscolare (per la profilassi pre- o post-esposizione) o 0,1 mL per via intradermica (solo per la profilassi post-esposizione).

#### **MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per la profilassi pre-esposizione il vaccino deve essere somministrato solo IM, mentre per la profilassi post-esposizione il vaccino può essere somministrato IM o ID.

- **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 streptomina, alla neomicina o a qualsiasi antibiotico della stessa classe nel corso di una precedente somministrazione o a 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 streptomina, 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 nei soggetti) deve essere determinata in accordo alle raccomandazioni ufficiali. Quando il vaccino viene somministrato in soggetti 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 soggetti con ipersensibilità nota alla polimixina B, alla streptomina, 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 soggetti con trombocitopenia o disturbi

della coagulazione, in quanto l'iniezione intramuscolare può indurre sanguinamento in questi soggetti. 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 13.000 soggetti, tra cui circa 1.000 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 in sede 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** ( $\geq 1/10$ );
- **comune** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- **non comune** ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );
- **raro** ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ );
- **molto raro** ( $< 1/10.000$ );
- **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Reazioni indesiderate  | Adulti<br>$\geq 18$ anni | Popolazione<br>pediatrica<br>di età inferiore<br>a 18 anni |
|--|--------------------------|--|
|  | Frequenza                | Frequenza  |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>                            |                          |  |
| Linfoadenopatia  | Comune                   | Comune   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                  |                          |  |
| Reazioni allergiche (ad es. eruzione cutanea, orticaria, prurito)        | Non comune               | Non comune   |
| Reazioni anafilattiche e angioedema                                      | Non nota                 | Non nota   |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                       |                          |  |
| Diminuzione dell'appetito  | Non comune               | Comune   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                                     |                          |  |
| 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   |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>                           |                          |  |
| Perdita improvvisa dell'udito, che può persistere                        | Non nota                 | Non nota   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                 |                          |  |
| Dispnea  | Raro                     | -  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                       |                          |  |
| Nausea   | Non comune               | -  |
| Dolore addominale  | Non comune               | Non comune   |
| Diarrea  | Non comune               | -  |
| Vomito   | -                        | Non comune   |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> |                          |  |
| Mialgia  | Molto comune             | Molto comune   |
| Artralgia  | Non comune               | -  |

| Reazioni indesiderate   | Adulti<br>≥18 anni | Popolazione<br>pediatrica<br>di età inferiore<br>a 18 anni |
|---|--------------------|--|
|   | Frequenza          | Frequenza  |
| <b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |                    |  |
| 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 in sede 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. Sono stati condotti studi clinici per valutare l'immunogenicità del vaccino nella profilassi post-esposizione e pre-esposizione. Livelli di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia  $\geq 0,5$  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 soggetti hanno ottenuto una risposta immunitaria adeguata, con titoli sierici di anticorpi neutralizzanti  $\geq 0,5$  UI/mL entro il G14 dopo la fine della schedula di vaccinazione primaria. Un follow-up a dieci anni in 49 pazienti 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 titoli di anticorpi neutralizzanti mantenuti per 10 anni nel 96,9% dei soggetti vaccinati.

## 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 titoli di anticorpi neutralizzanti  $\geq 0,5$  UI/mL in quasi tutti i soggetti vaccinati entro il G14 e in tutti i soggetti entro il G28. Durante uno studio di fase 3 che ha incluso 600 soggetti 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 (*Equine Rabies Immunoglobulin*, ERIG) al G0 e il nuovo regime della Croce Rossa della Thailandia (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 incluso nel regime della Croce Rossa della Thailandia fino al G28. Quasi tutti i soggetti vaccinati (98,8%) hanno raggiunto livelli di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia  $\geq 0,5$  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 e prima che fosse ricevuta la PEP simulata, il livello protettivo di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia è stato mantenuto inoltre l'84% dei soggetti che hanno ricevuto un regime in 4 siti in 1 settimana con o senza ERIG e nel 64,1% (IC al 95%: 55,1; 72,3) dei soggetti che hanno ricevuto il nuovo regime della Croce Rossa della Thailandia con ERIG. Undici giorni dopo la PEP simulata con un regime ID a 4 dosi eseguito in una seduta, tutti i soggetti vaccinati hanno raggiunto livelli di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia  $\geq 0,5$  UI/mL il G14 (media geometrica dei titoli anticorpali [*Geometric Mean Titre*, GMT] compresa tra 138 e 193 UI/mL). La somministrazione di immunoglobulina antirabbica umana (*Human Rabies Immunoglobulin*, HRIG) o immunoglobulina antirabbica equina (ERIG) in concomitanza con il vaccino antirabbico, a causa dell'interferenza immunitaria, può essere associata a una leggera riduzione della media dei titoli anticorpali neutralizzanti. L'efficacia di Verorab è stata valutata in 44 soggetti adulti morsi da animali rabbici in uno studio clinico di fase 4. I soggetti 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 soggetti erano in vita 3 anni dopo la profilassi post-esposizione.

## POPOLAZIONE PEDIATRICA

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nell'immunogenicità del vaccino nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti.

## 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 d'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 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 al paziente.

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, utilizzando tecniche asettiche, deve essere prelevata una dose di vaccino dal flaconcino. Il resto può essere utilizzato per un altro paziente. Prima di ogni prelievo, agitare delicatamente il flaconcino per ottenere una sospensione omogenea. Per prelevare e somministrare ciascuna dose di vaccino a ciascun paziente, 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 Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lione  
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 pre-riempita 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 pre-riempite 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 pre-riempita 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 pre-riempite 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

15/11/2023

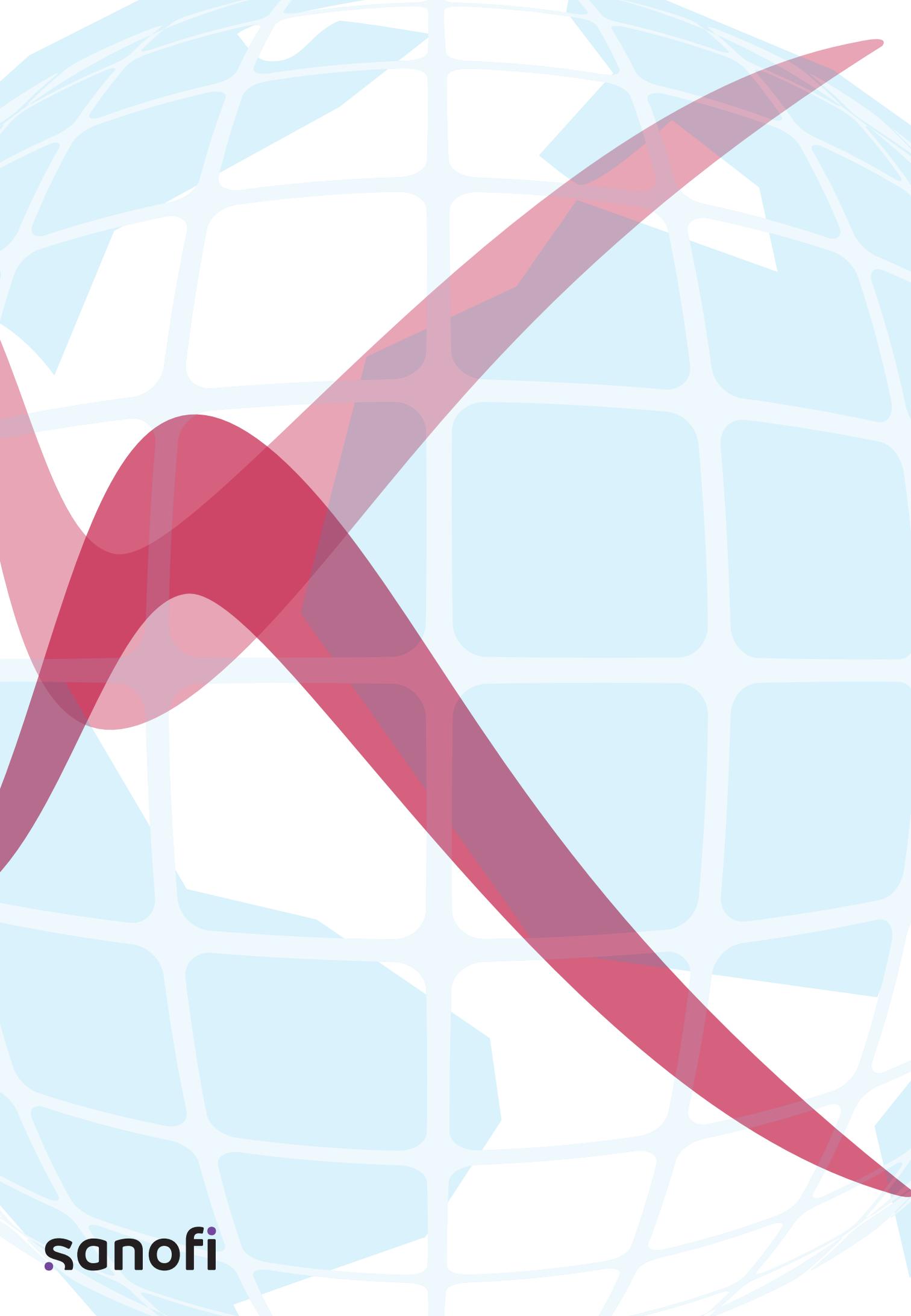
**VERORAB®**

**Classe:** C/nn

**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**