

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Verorab, poudre et solvant pour suspension injectable
Vaccin rabique, inactivé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution avec 0,5 ml de solvant, 1 flacon contient :

Virus de la rage^a, souche WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M (inactivé).....3,25 UI^b

^a Produit sur cellules Vero

^b Quantité mesurée selon le test ELISA selon la norme internationale

Excipient à effet notoire :

Phénylalanine4,1 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Verorab peut contenir des traces de polymyxine B, streptomycine et néomycine, utilisées lors du procédé de fabrication (voir rubrique 4.3).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable

Avant reconstitution, la poudre est de couleur blanche uniforme.

Le solvant est une solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Verorab est indiqué pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition au virus de la rage pour tous les groupes d'âge (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

Verorab doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 0,5 ml de vaccin reconstitué par voie intramusculaire (IM) ou de 0,1 ml de vaccin reconstitué par voie intradermique (ID) à chaque site d'injection.

Prophylaxie pré-exposition

Pour la primovaccination pré-exposition, les personnes peuvent être vaccinées selon l'un des schémas de vaccination présentés dans le tableau 1 et selon les recommandations officielles quand elles sont disponibles :

Tableau 1 : Schémas de vaccination pré-exposition

	J0	J7	J21 or J28
Voie intramusculaire (0,5 ml par dose)			
Schéma 3-doses Voie IM – 0,5 ml	1 dose	1 dose	1 dose
Schéma 1-semaine ^(a) Voie IM – 0,5 ml	1 dose	1 dose	
Voie intradermique (0,1 ml par dose)			
Schéma 1-semaine ^(a) Voie ID - 0.1 ml	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	

^(a) Ce schéma ne doit pas être utilisé chez les personnes immunodéprimées (voir sous-rubrique « Personnes immunodéprimées »)

^(b) Une injection dans la région antéro-latérale de chaque cuisse (chez les nourrissons et les jeunes enfants) ou dans chaque bras (chez les enfants plus âgés et les adultes).

Les doses de rappel seront fonction du niveau de risque d'exposition et des contrôles sérologiques permettant de détecter la présence d'anticorps neutralisants antirabiques ($\geq 0,5$ UI/ml). Une dose de rappel consiste en une dose de 0,5 ml administrée par voie intramusculaire ou une dose de 0,1 ml administrée par voie intradermique conformément aux recommandations de l'OMS.

Verorab peut être administré comme injection de rappel après primo-vaccination avec un vaccin rabique de culture cellulaire (vaccin rabique préparé sur cellules Vero ou préparé sur cellules diploïdes humaines (HDCV)).

Prophylaxie post-exposition

La prophylaxie post-exposition doit être initiée le plus tôt possible après une exposition suspectée à la rage. Dans tous les cas, un traitement approprié de la plaie (lavage soigneux de toutes les morsures et griffures avec du savon ou du détergent et des quantités abondantes d'eau et/ou d'agents virucides) doit être effectué immédiatement ou dès que possible après exposition. Il doit être mis en œuvre avant l'administration du vaccin ou des immunoglobulines rabiques lorsqu'elles sont indiquées.

Tableau 2 : Guide OMS de la prophylaxie post-exposition en fonction de la sévérité de l'exposition (à adapter selon les recommandations officielles locales).

Catégorie d'exposition	Type d'exposition à un animal domestique ou sauvage, suspecté ou confirmé enragé ou non disponible pour le test	Prophylaxie post-exposition recommandée
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte (pas d'exposition)	Aucune si une anamnèse peut être obtenue ^(a) .
II	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement (exposition)	Administrer le vaccin rabique immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé à l'issue de la période d'observation de 10 jours ^(b) ou si la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative. Traiter comme une catégorie III en cas d'exposition aux chauves-souris.
III	Morsure(s) ^(c) ou griffure(s) ayant traversé la peau, léchage sur peau	Administrer le vaccin rabique immédiatement, et les immunoglobulines

	érodée ou contamination des muqueuses par la salive (léchage), exposition aux chauves-souris (exposition sévère)	rabiques, de préférence dès que possible après le début de la prophylaxie post-exposition. Les immunoglobulines rabiques peuvent être injectées jusqu'à 7 jours après l'administration de la première dose de vaccin. Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé à l'issue de la période d'observation de 10 jours ^(b) ou si la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative.
--	--	---

^(a) S'il s'agit d'un chien ou d'un chat apparemment en bonne santé vivant dans une zone à risque faible et placé sous observation vétérinaire, le traitement peut être différé.

^(b) Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enrégés seront euthanasiés et leurs tissus examinés pour la présence du virus de la rage par les techniques de laboratoire appropriées.

^(c) Les morsures, en particulier celles de la tête, du cou, du visage, des mains et des organes génitaux sont des expositions de catégorie III en raison de la forte innervation de ces zones.

Prophylaxie post-exposition des personnes non-immunisées

Les personnes non-immunisées peuvent être vaccinées selon l'un des schémas de vaccination par voie intramusculaire (IM) ou par voie intradermique (ID) présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Prophylaxie post-exposition des personnes non-immunisés

	J0	J3	J7	J14	J21	J28
Voie intramusculaire (0,5 ml par dose)						
Protocole Essen IM Voie IM – 0,5 ml/dose	1 dose	1 dose	1 dose	1 dose		1 dose
Protocole Zagreb IM Voie IM – 0,5 ml/dose	2 doses ^(a)	-	1 dose	-	1 dose	-
Voie intradermique^(d) (0,1 ml par dose)						
Nouveau schéma ID de la Croix-Rouge thaïlandaise (TRC) Voie ID - 0,1 ml/dose	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	-	-	2 doses ^(b)
Schéma ID Institut Pasteur du Cambodge (IPC) Voie ID - 0,1 ml/dose	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	2 doses ^(b)	-	-	-
Schéma ID 4 sites 1 semaine Voie ID - 0,1 ml/dose	4 doses ^(c)	4 doses ^(c)	4 doses ^(c)	-	-	-

^(a) une injection IM dans la région antérolatérale de chaque cuisse (chez les nourrissons et les jeunes enfants) ou dans chaque deltoïde (chez les enfants plus âgés et les adultes).

^(b) à injecter en 2 sites distincts, si possible contralatéraux.

^(c) à injecter en 4 sites distincts.

^(d) voir rubrique 5.1.

Quel que soit le protocole utilisé, la vaccination ne devait pas être interrompue sauf si l'animal est déclaré indemne de rage.

Des immunoglobulines rabiques doivent être administrées en association avec le vaccin, en cas d'exposition de catégorie III (Classification OMS, voir tableau 2). Si possible, chaque dose de vaccin doit être administrée dans une région du corps éloignée des sites d'administration des immunoglobulines.

Prophylaxie post-exposition des personnes déjà immunisées

Conformément aux recommandations officielles, ceci s'applique aux personnes ayant déjà reçu une prophylaxie pré-exposition, une prophylaxie post-exposition ou ayant arrêté la prophylaxie post-exposition après avoir reçu au moins deux doses de vaccin préparé sur culture cellulaire.

Les personnes déjà immunisées doivent recevoir 1 dose de vaccin (0,5 ml par voie intramusculaire ou 0,1 ml par voie intradermique) à J0 et 1 dose à J3.

Alternativement, 4 injections intradermiques de 0,1 ml peuvent être administrées en 4 sites distincts à J0.

Les immunoglobulines rabiques ne sont pas indiquées dans ce cas.

Personnes immunodéprimés

- Prophylaxie pré-exposition

Un schéma 3-doses doit être utilisé (listé dans la sous-rubrique « Prophylaxie pré-exposition ») et un contrôle sérologique des anticorps neutralisants doit être réalisé 2 à 4 semaines après la dernière dose de vaccin afin d'évaluer la nécessité d'une éventuelle dose supplémentaire de vaccin.

- Prophylaxie post-exposition

Un schéma vaccinal complet doit être administré en post-exposition. Des immunoglobulines rabiques doivent être administrées en association avec le vaccin devant toute exposition de catégorie II et III (voir tableau 2).

Population pédiatrique

Un enfant doit recevoir la même dose qu'un adulte.

Mode d'administration

- Voie intramusculaire (IM)

Le vaccin est administré dans la région antéro-latérale du muscle de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants ou dans le deltoïde chez les enfants plus âgés et les adultes.

- Voie intradermique (ID)

Le vaccin est administré de préférence dans le haut du bras ou l'avant-bras.

Ne pas injecter dans la région fessière.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Prophylaxie pré-exposition

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe, à une précédente administration ou à un vaccin contenant les mêmes composants.

La vaccination doit être différée en cas de maladies fébriles ou aiguës.

Prophylaxie post-exposition

En raison de l'évolution toujours fatale de l'infection rabique déclarée, la vaccination de post-exposition ne connaît aucune contre-indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Mises en garde

Comme tous les vaccins, Verorab peut ne pas protéger 100 % des personnes vaccinées.

A utiliser avec prudence chez les personnes présentant une allergie connue à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine (présentes à l'état de traces dans le vaccin) ou à un antibiotique de la même classe.

Précautions d'emploi

Les recommandations relatives au schéma d'injection doivent être scrupuleusement suivies.

Le recours à des contrôles sérologiques (afin d'évaluer la séroconversion des personnes) doit être évalué conformément aux recommandations officielles.

Lorsque le vaccin est administré à des personnes présentant une immunodéficience connue, due à une maladie suppressive ou à un traitement immunosuppresseur concomitant (dont corticoïdes), un contrôle sérologique doit être réalisé 2 à 4 semaines après la vaccination pour s'assurer qu'une réponse immunitaire indicatrice de protection a été induite. Dans le cas d'une vaccination post-exposition, un schéma de vaccination complet doit être administré. Des immunoglobulines rabiques doivent également être administrées en association avec le vaccin devant toute exposition de catégorie II et III (voir rubrique 4.2).

Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin, en particulier en cas de post-exposition chez les personnes ayant une hypersensibilité connue à la polymyxine B, à la streptomycine, à la néomycine ou à un antibiotique de la même classe.

Comme tout vaccin injectable, Verorab doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopenie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut entraîner un saignement chez ces personnes.

Des réactions liées à l'anxiété, notamment des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir après toute vaccination, voire même avant, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision et des paresthésies. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Seringues préremplies sans aiguille attachée

Les protège-embouts (tip-caps) des seringues préremplies sans aiguille attachée contiennent un dérivé naturel de latex qui pourrait provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles au latex.

Verorab contient de la phénylalanine, du potassium et du sodium

Verorab contient 4,1 microgrammes de phénylalanine par dose de 0,5 ml équivalent à 0,068 microgrammes/kg chez une personne de 60 kg. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Verorab contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré comme essentiellement « sans potassium » et « sans sodium ».

Population pédiatrique

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immatunité respiratoire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les traitements immunosuppresseurs, incluant la corticothérapie au long cours par voie systémique, peuvent interférer avec la production d'anticorps et entraîner l'échec de la vaccination. Il est donc recommandé de réaliser un contrôle sérologique 2 à 4 semaines après la vaccination (voir rubrique 4.2).

Verorab peut être associé au cours de la même séance de vaccination avec un vaccin typhoïdique polysidique Vi en utilisant deux sites d'injection différents.

Les immunoglobulines rabiques ou tout autre produit et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site (voir rubrique 6.2).

Etant donné que les immunoglobulines rabiques interfèrent avec le développement de la réponse immunitaire au vaccin rabique, les recommandations d'administration des immunoglobulines rabiques doivent être strictement suivies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données de l'utilisation de Verorab chez la femme enceinte sont limitées. Aucune étude de toxicité chez l'animal sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec ce vaccin.

Prophylaxie pré-exposition

En raison de la gravité de la maladie, le vaccin ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de réel besoin après l'évaluation du rapport bénéfice-risque, conformément au schéma habituel de vaccination.

Prophylaxie post-exposition

En raison de la gravité de la maladie, le vaccin peut être administré pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si Verorab est excrété dans le lait maternel. Aucun risque n'a été identifié et n'est attendu pour les nourrissons allaités.

Verorab peut être administré chez la femme qui allaite après l'évaluation du rapport bénéfice-risque.

Fertilité

Verorab n'a pas été évalué dans des études de fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des vertiges ont été fréquemment rapportés après vaccination (voir rubrique 4.8). Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Plus de 13.000 participants, incluant environ 1.000 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, ont reçu au moins une dose de Verorab, dans le cadre d'études cliniques.

Les effets indésirables étaient généralement d'intensité modérée et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination. La plupart des effets se sont spontanément résolus dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition.

Les effets indésirables les plus fréquents, dans tous les groupes d'âges (sauf les nourrissons / jeunes enfants âgés de moins de 24 mois) étaient céphalées, malaise, myalgies et douleur au site d'injection. Les réactions au site d'injection (douleur, érythème et gonflement) étaient plus fréquentes après une injection ID par rapport à une injection IM. La douleur était la réaction au point d'injection la plus fréquente pour les deux voies d'administration.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous sont ceux issus d'études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché à travers le monde. Dans chaque classe de système d'organes, les événements indésirables sont classés par fréquence selon la convention suivante :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$) ;
- très rare ($< 1/10.000$) ;
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables	Adultes ≥ 18 ans	Population pédiatrique moins de 18 ans
	Fréquence	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphadénopathies	Fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		
Réactions allergiques (ex. rash, urticaire, prurit)	Peu fréquent	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques et angioœdème	Indéterminée	Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution d'appétit	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent
Etourdissement / Vertiges	Peu fréquent	-
Irritabilité (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent
Somnolence (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent
Insomnie (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Perte d'audition soudaine pouvant persister	Indéterminée	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	Rare	-
Affections gastro-intestinales		
• Nausées	Peu fréquent	-

Effets indésirables	Adultes ≥ 18 ans	Population pédiatrique moins de 18 ans
	Fréquence	Fréquence
• Douleurs abdominales	Peu fréquent	Peu fréquent
• Diarrhées	Peu fréquent	-
• Vomissements	-	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
• Myalgies	Très fréquent	Très fréquent
• Arthralgie	Peu fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur au site d'injection (voie IM)	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'injection (voie ID)	Très fréquent	Très fréquent
Erythème au site d'injection (voie IM)	Fréquent	Fréquent
Erythème au site d'injection (voie ID)	Très fréquent	Très fréquent
Prurit au site d'injection (voie IM)	Fréquent	-
Prurit au site d'injection (voie ID)	Fréquent	Peu fréquent
Gonflement au site d'injection (voie IM)	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site d'injection (voie ID)	Fréquent	Très fréquent
Induration au site d'injection (voie IM)	Fréquent	-
Hématome au point d'injection (voie ID)	Peu fréquent	-
Malaise	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome pseudo-grippal	Fréquent	-
Fièvre	Fréquent	Fréquent
Asthénie	Peu fréquent	-
Frissons	Peu fréquent	Peu fréquent
Pleurs inconsolables (chez les nourrissons / jeunes enfants)	-	Très fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe Pharmacothérapeutique : vaccins rabiques, Code ATC : J07B G01

Mécanisme d'action

La protection après la vaccination est assurée par l'induction d'anticorps neutralisants du virus de la rage (ANVR).

Des études cliniques ont été menées pour évaluer l'immunogénicité du vaccin en prophylaxie pré-exposition et post-exposition. Des taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml sont considérés comme protecteurs par l'OMS.

Prophylaxie pré-exposition

Lors des essais cliniques évaluant un schéma vaccinal en 3 doses (J0, J7, J28 (ou J21)) chez l'adulte et l'enfant, une réponse immunitaire adéquate a été obtenue chez tous les participants avec des titres ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à J14 après la fin de la primovaccination.

Un suivi de dix ans chez 49 participants à l'étude ayant reçu un schéma à 3 doses (J0, J7 et J28), suivi d'une dose de rappel à 1 an a montré la persistance de la réponse immunitaire avec des titres ANVR maintenus jusqu'à 10 ans chez 96,9 % des participants vaccinés.

Le schéma pré-exposition 1 semaine par voie IM (une dose de 0,5 ml à J0 et une dose de 0,5 ml à J7) a été évalué au cours d'une étude (VAJ00001) chez 75 participants (incluant 35 enfants âgés de 2 à 17 ans).

A J21, 98,6 % des participants à l'étude vaccinés ont atteint un taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml.

Un an plus tard, suite à une prophylaxie post-exposition (PPE) simulée avec deux doses de 0,5 ml injectées à 3 jours d'intervalle (à J0 et J3) par voie IM, une réponse anamnesticque élevée et rapide a été mise en évidence chez tous les participants à l'étude à partir de J7 (7 jours après la 1^{ère} dose PPE).

Au cours de 5 autres études complémentaires menées avec Verorab chez un total de 392 participants évaluant le régime à trois doses (à J0, J7, J21 ou J28) par voie IM, tous les participants à l'étude ont atteint un taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. après les deux doses (à J0 et J7), juste avant la troisième dose.

Le schéma pré-exposition 1 semaine par voie intradermique (ID) (deux doses de 0,1 ml à J0 et deux doses de 0,1 ml à J7) a été évalué au cours d'une étude chez 75 participants (incluant 36 enfants âgés de 2 à 17 ans).

A J21, 97,2 % des participants à l'étude ont atteint un taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml.

Un an plus tard, suite à une PPE simulée avec deux doses de 0,1 ml injectées à 3 jours d'intervalle (à J0 et J3) par voie ID, une réponse anamnesticque élevée et rapide a été mise en évidence chez tous les participants à l'étude à partir de J7. Sauf chez un participant qui est resté séronégatif à tout moment malgré la réalisation de toutes les vaccinations de l'étude.

Dans une autre étude complémentaire menée chez 430 participants ayant reçu une dose de 0,1 ml de Veroab à J0 et une dose de 0,1 ml à J7 par voie ID, 99,1 % des participants à l'étude ont atteint un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à J21.

Prophylaxie post-exposition

Dans les essais cliniques évaluant le régime Essen à 5 doses intramusculaires (J0, J3, J7, J14 et J28) et le schéma Zagreb à 4 doses intramusculaires (2 doses à J0, puis 1 dose à J7 et 1 dose à J21) chez les enfants et les adultes, une vaccination par le Verorab a permis d'obtenir des titres ANVR $\geq 0,5$ UI/ml chez presque tous les participants vaccinés à J14 et chez tous les participants à J28.

Au cours d'une étude de phase 3 (RAB40), incluant 600 participants exposés âgés de 11 mois à 50 ans, deux schémas de prophylaxie post-exposition (PPE) par voie intradermique ont été testés : un schéma en 4 sites sur 1 semaine (4 doses à J0, 4 doses à J3 et 4 doses à J7) avec et sans immunoglobulines rabiques d'origine équine (IgRE) à J0, et le schéma de la Croix-Rouge thaïlandaise (TRC) (2 doses à J0, 2 doses à J3, 2 doses à J7 et 2 doses à J28) avec des immunoglobulines rabiques d'origine équine (IgRE) à J0. Le schéma Institut Pasteur du Cambodge (IPC) (2 doses à J0, J3 et J7) a également été documenté dans le cadre du schéma TRC à J14. Presque tous les participants vaccinés (98,8 %) ont atteint un taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à J14. Une comparaison directe de l'immunogénicité suite à l'utilisation de la voie ID par rapport à l'utilisation de la voie IM n'a pas été faite. Cinq ans plus tard, le niveau protecteur des ANVR a été maintenu chez plus de 84 % des participants qui ont reçu un schéma 4 sites 1 semaine avec ou sans IgRE (84,8 % (112/132) et 97,6 % (123/126) respectivement), et chez 64,1 % (IC95 % : 55,1 ; 72,3) des participants (82/128) qui ont reçu le schéma TRC avec IgRE.

Tous les sujets ont reçu une vaccination de rappel avec Verorab avec un schéma ID 4 sites (PPE simulée) 5 ans après la primovaccination. Onze jours après les doses de rappel, tous les participants vaccinés ont atteint un taux ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à J14 (moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGTs) entre 138 et 193 UI/ml).

Au cours d'une autre étude de phase 3 (VRV09) évaluant le schéma TRC et documentant le schéma IPC à J14 dans le cadre du schéma TRC, un total de 135 participants (incluant 56 enfants âgés de 1 à 17 ans et 79 adultes âgés de 18 à 65 ans) ont reçu Verorab. Les adultes ont reçu de manière concomitante des immunoglobulines rabiques d'origine équine (IgRE) ou des immunoglobulines rabiques d'origine humaine (IgRH) à J0. À J14, parmi les participants avec des données disponibles, 98 % (48/49) des enfants avaient un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/mL. 51,9 % (28/54) et 55,6 % (5/9) des adultes qui ont reçu respectivement des IgRH et des IgRE de manière concomitante avaient un titre d'ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. À J42, 100 % des adultes (37/37) qui ont reçu des IgRH de manière concomitante et 100 % des enfants (52/52) avaient un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. À J90, 78,4 % (29/37) des adultes qui ont reçu des IgRH de manière concomitante et 98,1 % (51/52) des enfants avaient un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. Il n'y avait pas de données à J42 et J90 pour les adultes qui ont reçu des IgRE.

Le schéma IPC a également été évalué dans une étude en vie réelle (RAB56) chez 112 participants exposés âgés de 3 à 71 ans, qui ont reçu Verorab. Quatorze participants à l'étude ont reçu des IgRE de manière concomitante à J0. Tous les participants à l'étude (n=112) ont atteint un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à la fois à J14 et J28.

L'administration d'IgRH ou d'IgRE, en même temps que le vaccin rabique peut provoquer une légère baisse du titre moyen d'ANVR, en raison d'interférences immunitaires.

L'efficacité du Verorab a été évaluée chez 44 participants adultes mordus par des animaux enrégés dans un essai clinique de phase 4. Les participants ont reçu le vaccin selon le schéma Essen à 5 doses (J0, J3, J7, J14 et J28 par voie IM) et les immunoglobulines, le cas échéant. Tous les participants étaient vivants 3 ans après la prophylaxie post-exposition.

Population pédiatrique

Dans l'ensemble, la proportion de participants avec un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml a tendance à être plus élevée dans la population pédiatrique que dans la population adulte.

Prophylaxie pré-exposition

Au cours de l'étude (VAJ00001) évaluant le schéma pré-exposition 1 semaine par voie intradermique (deux doses de 0,1 ml de Verorab à J0 et deux doses de 0.1 ml à J7) ou par voie IM (une dose de 0,5 ml de Verorab à J0 et une dose de 0,5 ml à J7) chez 71 enfants âgés de 2 à 17 ans, tous les enfants ont atteint un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml à J21.

Un an plus tard, suite à une PPE simulée avec deux doses injectées à 3 jours d'intervalle (à J0 et J3) par voie IM ou ID, une réponse anamnétique élevée et rapide a été mise en évidence chez tous les participants à l'étude à partir de J7.

Prophylaxie post-exposition

Au cours de l'étude de phase 3 (RAB40) évaluant les deux schémas ID PPE, le schéma ID 4 sites 1 semaine (4 doses de 0,1 ml à J0, J3 et J7) avec et sans IgRA à J0, et le schéma TRC (2 doses de 0,1 ml à J0, J3, J7 et J28) avec IgRE à J0, et documentant également le schéma IPC (2 doses de 0,1 ml à J0, J3 et J7) à J14 dans le cadre du schéma TRC, un total de 319 enfants exposés âgés de 11 mois à 17 ans ont reçu Verorab. À J14, tous les enfants avec des données disponibles ont atteint un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. Onze jours après une PPE simulée avec le schéma ID « 4 doses en une seule visite » (dose de rappel), tous les enfants avaient un titre ANVR $\geq 0,5$ UI/ml.

Au cours de l'autre étude de phase 3 (VRV09) évaluant le schéma TRC et documentant le schéma IPC à J14 dans le cadre du schéma TRC, un total de 56 enfants âgés de 1 à 17 ans ont reçu Verorab. À J14, parmi les enfants avec des données disponibles, 98 % (48/49) ont atteint un titre d'ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. À J42, 100 % des enfants (52/52) ont atteint un titre d'ANVR $\geq 0,5$ UI/ml. À J90, 98,1 % (51/52) des enfants avaient encore un titre d'ANVR $\geq 0,5$ UI/ml.

Dans l'étude en vie réelle (RAB56) évaluant également le schéma IPC, un total de 55 enfants exposés âgés de 3 ans ont reçu Verorab. À J14 et J28, 100 % des enfants (n=55) ont atteint un titre d'ANVR \geq 0,5 UI/ml.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données chez l'animal, comprenant les études de dose unique et les études à doses répétées, n'ont pas révélé de résultats inattendus ni de toxicité pour les organes cibles.

Aucune étude de toxicité chez l'animal sur la reproduction et le développement n'a été réalisée avec ce vaccin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre*

Maltose.

Solution d'albumine humaine à 20 %.

Milieu de Base de Eagle : mélange de sels minéraux (dont le potassium), de vitamines, de dextrose et d'acides aminés (dont la L-Phénylalanine).

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Eau pour préparations injectables.

**Composition de la poudre avant l'étape de lyophilisation.*

Solvant

Chlorure de sodium.

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Les immunoglobulines rabiques ou tout autre produit et le vaccin rabique ne doivent jamais être associés dans la même seringue ou administrés au même site.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Après première ouverture / reconstitution :

Pour la voie intramusculaire : le produit doit être utilisé immédiatement.

Pour la voie intradermique, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation et d'utilisation (voir la rubrique 6.6) relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'une capsule + 0,5 ml de solvant en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle ou bromobutyle) avec une aiguille attachée et un protège-aiguille – Boîte de 1 ou de 10.

Poudre en flacon (verre de Type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et d'une capsule + 0,5 ml de solvant en seringue préremplie (verre de Type I) sans aiguille, munie d'un bouchon-piston (chlorobutyle ou bromobutyle) et d'un embout (élastomère : caoutchouc styrène-butadiène) – Boîte de 1 ou de 10.

Les embouts (tip-caps) des seringues préremplies sans aiguille attachée contiennent un dérivé de latex de caoutchouc naturel.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation :

- Retirer la capsule du flacon de poudre lyophilisée.
- Visser la tige du piston à la seringue, s'il est fourni séparément.
- Pour la seringue sans aiguille : Attacher l'aiguille de reconstitution à la seringue.
- Injecter le solvant dans le flacon de poudre lyophilisée.
- Agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène de la poudre.
- Le vaccin reconstitué se présente sous la forme d'un liquide limpide, homogène et exempt de particules.
 - Pour la seringue avec aiguille attachée
 - Retirer et jeter la seringue utilisée pour la reconstitution du vaccin.
 - Utiliser une nouvelle seringue avec une nouvelle aiguille pour prélever le vaccin reconstitué.
 - Pour la seringue sans aiguille attachée
 - Retirer la suspension à l'aide d'une seringue.
- Remplacer l'aiguille utilisée pour prélever le vaccin par une nouvelle aiguille pour injection intramusculaire ou intradermique.
- La longueur de l'aiguille utilisée pour l'administration du vaccin doit être adaptée à chaque individu.

Si le Verorab est administré par voie intramusculaire, après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Si le Verorab est administré par voie intradermique, le vaccin peut être utilisé jusqu'à 6 heures après reconstitution à condition qu'il soit maintenu à une température ne dépassant pas 25 °C et à l'abri de la lumière. Après reconstitution avec le solvant, en utilisant une technique aseptique, chaque dose de 0,1 ml de vaccin doit être prélevée du flacon. Le reste peut être utilisé pour un autre individu. Avant chaque prélèvement, agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. Une nouvelle aiguille stérile et une nouvelle seringue stérile doivent être utilisées pour prélever et administrer chaque dose de vaccin à chaque individu afin d'éviter une infection croisée. Le vaccin reconstitué non utilisé doit être jeté après 6 heures.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE661685

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/08/2023
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2025