

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Verorab, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Rabiësvaccin, geïnactiveerd

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie met 0,5 ml oplosmiddel bevat 1 injectieflacon:

Rabiësvirus^a, WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M stam (geïnactiveerd).....3,25 IE^b

^a Geproduceerd in Vero-cellen

^b Hoeveelheid gemeten volgens de ELISA-test volgens de internationale norm

Hulpstof(en) met bekend effect:

Fenylalanine 4,1 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Verorab kan sporen bevatten van polymyxine B, streptomycine en neomycine die worden gebruikt in het productieproces (zie rubriek 4.3).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Vóór reconstitutie is het poeder uniform wit van kleur.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verorab is geïndiceerd voor pre- en postexpositie profylaxe tegen hondsdolheid in alle leeftijdsgroepen (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Verorab moet worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 0,5 ml gereconstitueerd vaccin intramusculair (IM) of 0,1 ml gereconstitueerd vaccin intradermaal (ID) op elke injectieplaats.

Pre-expositie profylaxe

Voor primaire pre-expositie immunisatie kunnen personen worden gevaccineerd volgens een van de vaccinatieschema's in tabel 1 en volgens lokale officiële aanbevelingen, indien beschikbaar:

Tabel 1: Vaccinatieschema's vóór blootstelling

	D0	D7	D21 of D28
Intramusculaire gebruik (0,5 ml per dosis)			
Drie doses-schema IM-route - 0,5 ml	1 dosis	1 dosis	1 dosis
Een-week-schema ^a IM-route - 0,5 ml	1 dosis	1 dosis	
Intradermale gebruik (0,1 ml per dosis)			
Een-week-schema ^a ID-route - 0,1 ml	2 doses ^b	2 doses ^b	

a - Dit schema mag niet worden gebruikt voor immuungecompromitteerde personen (zie de paragraaf "Immunogecompromitteerde personen")

b - Eén injectie in elke arm (voor volwassenen en kinderen) of in elke anterolaterale dij (zuigelingen en peuters)

Herinentingen worden bepaald op basis van het risico op blootstelling en op serologietesten om de aanwezigheid te detecteren van rabiësvirus neutraliserende antilichamen ($\geq 0,5$ IE/ml). Een herinenting bestaat uit één dosis van 0,5 ml intramusculair toegediend of één dosis van 0,1 ml intradermaal toegediend in overeenstemming met de aanbevelingen van de WHO.

Verorab kan worden toegediend als herinenting na primaire vaccinatie met een celkweek-rabiësvaccin (een rabiësvaccin dat wordt bereid in Vero-cellen of in menselijke diploïde cellen (HDCV)).

Post-expositie profylaxe

Post-expositie profylaxe moet zo snel mogelijk worden gestart na vermoede blootstelling aan rabiës. In alle gevallen moet de juiste wondverzorging (zorgvuldig wassen van alle beten en schrammen met zeep of reinigingsmiddel en overvloedige hoeveelheden water en/of virucidale middelen) onmiddellijk of zo snel mogelijk na blootstelling worden uitgevoerd. Het moet worden uitgevoerd voorafgaand aan toediening van vaccin of immunoglobulinen tegen rabiës, wanneer deze geïndiceerd zijn.

Tabel 2: Categoriëring door de WHO van profylaxe na blootstelling in functie van de ernst van de blootstelling (aan te passen volgens lokale officiële aanbevelingen).

Blootstellingscategorie	Type blootstelling aan een huisdier of wild dier, met vermoeden of bevestigde rabiës of niet beschikbaar voor de test	Aanbevolen profylaxe na blootstelling
I	Contact of voeren van het dier. Likken op intacte huid (geen blootstelling)	Geen indien een anamnese kan worden afgenomen. ^(a)
II	Knabbelen van blote huid. Schrammen of abrasies zonder bloeding (blootstelling)	Onmiddellijk het rabiësvaccin toedienen. De behandeling stopzetten als het dier tijdens een observatieperiode van 10 dagen ^(b) in goede gezondheid verkeert of als de test naar rabiës in gepaste laboratoriumanalyses negatief is. Behandelen als categorie III in geval van blootstelling aan vleermuizen.
III	Een of meerdere beten ^(c) of schrammen door de huid heen, likken op beschadigde huid of besmetting van slijmvliezen door speeksel (likken), blootstelling aan vleermuizen (ernstige blootstelling).	Onmiddellijk het rabiësvaccin toedienen en ook immunoglobulinen tegen rabiës, bij voorkeur zo snel mogelijk na de start van de profylaxe na blootstelling. De immunoglobulinen tegen rabiës kunnen tot 7 dagen na toediening van de eerste dosis van het vaccin geïnjecteerd worden. De behandeling stopzetten als het dier na een observatieperiode van 10 dagen ^(b) in goede gezondheid verkeert of als de test naar rabiës in gepaste laboratoriumanalyses negatief is.

^(a) Als het dier een schijnbaar gezonde hond of kat is in of vanuit een laagrisicogebied en onder veterinaire observatie wordt geplaatst, kan de behandeling worden uitgesteld.

^(b) Deze observatieperiode is alleen van toepassing op katten en honden. Met uitzondering van bedreigde of bijna bedreigde diersoorten, moeten huisdieren en wilde dieren waarvan wordt vermoed dat ze rabiës hebben, worden geëuthanaseerd en moeten hun weefsels worden getest op aanwezigheid van het rabiësvirus door middel van geschikte laboratoriumtechnieken.

^(c) Vooral beten op het hoofd, de nek, het gezicht, de handen en de geslachtsdelen zijn blootstellingen in categorie III vanwege de rijke innervatie van deze zones van het lichaam.

Post-expositie profylaxe van niet-gevaccineerde personen

Niet-gevaccineerde personen kunnen worden gevaccineerd volgens een van de vaccinatieschema's door middel van intramusculair (IM) of door intradermaal (ID) gebruik, weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Post-expositie profylaxe van niet-gevaccineerde personen

	D0	D3	D7	D14	D21	D28
Intramusculair gebruik (0,5 ml per dosis)						
IM Essen-protocol IM-gebruik – 0,5 ml/dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis	1 dosis		1 dosis
IM Zagreb-protocol IM-gebruik – 0,5 ml/dosis	2 doseringen ^(a)	-	1 dosis	-	1 dosis	-
Intradermaal gebruik^(d) (0,1 ml per dosis)						

Nieuw ID-schema van het Rode Kruis van Thailand (TRC) ID-gebruik – 0,1 ml/dosis	2 doseringen ^(b)	2 doseringen ^(b)	2 doseringen ^(b)	-	-	2 doseringen ^(b)
ID-schema van Instituut Pasteur in Cambodja (IPC) ID-gebruik – 0,1 ml/dosis	2 doseringen ^(b)	2 doseringen ^(b)	2 doseringen ^(b)	-	-	-
4-plaatsen 1-wekelijks ID-schema ID-gebruik – 0,1 ml/dosis	4 doseringen ^(c)	4 doseringen ^(c)	4 doseringen ^(c)	-	-	-

^(a) één IM-injectie in het anterolaterale gebied van elke dij (bij zuigelingen en jonge kinderen) of in elke deltaspier (bij oudere kinderen en volwassenen).

^(b) te injecteren op 2 afzonderlijke plaatsen, indien mogelijk contralateraal.

^(c) te injecteren in 4 afzonderlijke plaatsen.

^(d) zie rubriek 5.1.

Ongeacht het gebruikte schema mag de vaccinatie niet worden onderbroken, tenzij het dier vrij is van rabiës.

De immunoglobulinen tegen rabiës dienen gelijktijdig te worden toegediend met het vaccin bij elke blootstelling van categorie III (WHO-classificatie, zie tabel 2). Indien mogelijk moet elke dosis van het vaccin worden toegediend op een plek op het lichaam ver van de toedieningsplaatsen van immunoglobuline.

Post-expositie profylaxe van al gevaccineerde personen

In overeenstemming met officiële aanbevelingen is dit van toepassing op personen die al pre- of post-expositie profylaxe hebben ontvangen of die post-expositie profylaxe hebben beëindigd na het ontvangen van ten minste twee doseringen vaccin uit een celkweek.

Personen die al gevaccineerd zijn, moeten 1 dosis vaccin (0,5 ml intramusculair of 0,1 ml intradermaal) krijgen op D0 en 1 dosis op D3.

Als alternatief kunnen 4 intradermale injecties van 0,1 ml worden toegediend op 4 afzonderlijke plaatsen op D0.

In dit geval zijn immunoglobulinen tegen rabiës niet geïndiceerd.

Immuungecompromitteerde personen

- Pre-expositie profylaxe

Er moet een 3-doses-schema worden gebruikt (vermeld in de paragraaf “Pre-expositie profylaxe”) en serologietesten voor neutraliserende antistoffen moeten worden uitgevoerd 2 tot 4 weken na de laatste dosis om de noodzaak van een mogelijke aanvullende dosis vaccin te beoordelen.

- Post-expositie profylaxe

Een volledig post-expositie vaccinatieschema worden toegediend. In combinatie met het vaccin voor de blootstellingscategorieën II of III (zie tabel 2) moeten immunoglobulines tegen rabiës worden toegediend

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten krijgen dezelfde dosis als volwassenen.

Wijze van toediening

- Intramusculair gebruik (IM)

Het vaccin wordt toegediend in het anterolaterale gebied van de dijspier bij zuigelingen en jonge kinderen en in de deltaspiers bij oudere kinderen en volwassenen.

- Intradermaal gebruik (ID)

Het vaccin wordt bij voorkeur in de bovenarm of onderarm toegediend.

Niet in de billen injecteren.

Niet via de intravasculaire toedieningsweg injecteren.

Voorzorgsmaatregelen die moeten worden genomen voordat het geneesmiddel wordt gehanteerd of toegediend

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Pre-expositie profylaxe

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor polymyxine B, voor streptomycine, voor neomycine of voor enig ander antibioticum van dezelfde klasse na eerdere toediening of een ander vaccin met dezelfde bestanddelen.

Vaccinatie moet worden uitgesteld bij koorts of een acute aandoening.

Post-expositie profylaxe

Vanwege het altijd fatale verloop van een verklaarde rabiësinfectie bestaan er geen contra-indicaties voor post-expositievaccinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Bijzondere waarschuwingen

Net zoals elk vaccin, beschermt vaccinatie met het Verorab mogelijk niet 100% van de gevaccineerden.

Voorzichtigheid is geboden bij mensen met bekende allergieën voor polymyxine B, voor streptomycine, voor neomycine (aanwezig als sporen in het vaccin) of antibiotica van dezelfde klasse.

Voorzorgen bij gebruik

Aanbevelingen voor het injectieschema moeten nauwgezet worden gevolgd.

De noodzaak van serologietesten (om seroconversie bij personen te beoordelen) moet worden bepaald in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

Wanneer het vaccin wordt toegediend aan personen met bekende immunodeficiëntie, als gevolg van een immuunsuppressieve ziekte of een gelijktijdige immuunsuppressieve behandeling (inclusief corticosteroiden), moeten 2 tot 4 weken na vaccinatie bloedtesten worden uitgevoerd om ervoor te zorgen dat een beschermende immuniserende reactie werd verkregen. In geval van post-expositie vaccinatie moet een volledig vaccinatieschema worden toegediend. In combinatie met het vaccin voor de blootstellingscategorieën II of III moeten ook immunoglobulines tegen rabiës worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Niet injecteren via intravasculaire toedieningsweg: zorg dat de naald niet in een bloedvat dringt.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins, moeten de juiste medische behandeling en toezicht onmiddellijk beschikbaar zijn in geval van een zeldzame anafylactische reactie na toediening van het vaccin, met

name in geval van post-expositie bij personen met een bekende overgevoeligheid voor polymyxine B, voor streptomycine, voor neomycine of voor een antibioticum van dezelfde klasse.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet Verorab met voorzichtigheid worden toegediend bij personen met trombocytopenie of coagulatieaandoeningen, aangezien intramusculaire injectie bij deze personen bloedingen kan veroorzaken.

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen optreden na, of zelfs voor, een vaccinatie als psychogene reactie op de injectie via een naald. Dit kan gepaard gaan met verschillende neurologische tekenen, zoals tijdelijke visuele stoornissen van het gezichtsvermogen en paresthesie. Het is belangrijk dat er procedures bestaan om letsels door flauwvallen te voorkomen.

Voorgevulde spuiten zonder bevestigde naald

De tip-caps (beschermdoppen) van de voorgevulde spuiten zonder bevestigde naald bevatten een natuurlijk rubber-latexderivaat dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken bij mensen die overgevoelig zijn voor latex.

Verorab bevat fenylalanine, kalium en natrium

Verorab bevat 4,1 microgram fenylalanine per 0,5 ml dosis, overeenkomend met 0,068 microgram/kg voor een persoon van 60 kg. Fenylalanine kan schadelijk zijn als u fenylketonurie (PKU) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine zich ophoopt doordat het lichaam dit niet goed kan omzetten.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) en minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ en ‘natriumvrij’ is.

Pediatrische patiënten

Het mogelijke risico op apneu met de noodzaak voor respiratoire monitoring gedurende 48-72 uur moet zorgvuldig worden overwogen bij het toedienen van de primaire vaccinatiedoseringen bij zeer premature zuigelingen (geboren bij 28 weken zwangerschap of minder) en met name bij zuigelingen met een voorgeschiedenis van respiratoire onvolwassenheid.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Immuunsuppressieve behandelingen, waaronder systemische corticosteroïdenbehandeling op lange termijn, kunnen de productie van antilichamen verstoren en leiden tot vaccinatie non-respons. Het wordt daarom aanbevolen om 2 tot 4 weken na vaccinatie een serologietest uit te voeren (zie rubriek 4.2).

Verorab kan tijdens hetzelfde vaccinatiebezoek gelijktijdig worden toegediend met een Vi-polysaccharidevaccin tegen tyfus, met gebruikmaking van twee verschillende injectieplaatsen.

Immunoglobulinen tegen rabiës of een ander product en het rabiësvaccin mogen nooit gemengd worden in dezelfde spuit of op dezelfde plaats worden toegediend (zie rubriek 6.2).

Gezien het feit dat immunoglobulinen tegen rabiës interfereren met de ontwikkeling van de immuunrespons tegen het rabiësvaccin, moet de aanbeveling van toediening van de immunoglobulinen tegen rabiës strikt gevolgd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Verorab bij zwangere vrouwen. Dieronderzoeken naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit zijn niet uitgevoerd voor dit vaccin.

Pre-expositie profylaxe

Gezien de ernst van de ziekte, mag het vaccin enkel worden gegeven aan zwangere vrouwen als het duidelijk nodig is en na een beoordeling van de risico's en voordelen, overeenkomstig het gebruikelijke vaccinatieschema.

Post-expositie profylaxe

Gezien de ernst van de ziekte mag het vaccin tijdens de zwangerschap worden toegediend.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Verorab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is geen risico geïdentificeerd of er wordt geen verwacht voor zuigelingen die moedermelk krijgen.

Verorab mag worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven na een beoordeling van de risico's en voordelen.

Vruchtbaarheid

Er werd geen enkele studie uitgevoerd naar de invloed van Verorab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid na vaccinatie werd vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Het heeft tijdelijke invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken hebben meer dan 13.000 studiedeelnemers, waaronder ongeveer 1.000 kinderen en jongeren onder de 18 jaar, ten minste één dosis Verorab ontvangen.

Bijwerkingen waren over het algemeen matig in intensiteit en traden op binnen 3 dagen na vaccinatie. De meeste bijwerkingen gingen spontaan weg binnen 1 tot 3 dagen na het ontstaan ervan.

De meest voorkomende bijwerkingen in alle leeftijdsgroepen (behalve bij zuigelingen/kinderen jonger dan 24 maanden) waren hoofdpijn, malaise, myalgie en pijn op de injectieplaats. Reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem en zwelling) kwamen vaker voor na een ID-injectie dan een IM-injectie. Pijn was de vaakst voorkomende reactie op de injectieplaats voor beide toedieningswegen.

Tabel van bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies en nadat het product wereldwijd in de handel was gebracht. Voor elk type orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op basis van hun frequentie en volgens de volgende conventie:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$);
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- Zeer zelden ($< 1/10.000$);
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen	Volwassenen ≥ 18 jaar	Pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar
	Frequentie	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Lymfadenopathie	Vaak	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen		
Allergische reacties (bijv. uitslag, urticaria, pruritus)	Soms	Soms
Anafylactische reacties en angio-oedeem	Niet bekend	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Verminderde eetlust	Soms	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
Duizeligheid/vertigo	Soms	-

Bijwerkingen	Volwassenen ≥ 18 jaar	Pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar
	Frequentie	Frequentie
Prikkelbaarheid (bij zuigelingen/jonge kinderen)	-	Zeer vaak
Slaperigheid (bij zuigelingen/jonge kinderen)	-	Zeer vaak
Insomnia (bij zuigelingen/jonge kinderen)	-	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
Plots gehoorverlies, dat kan aanhouden	Niet bekend	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Dyspneu	Zelden	-
Maagdarmstelselaandoeningen		
Nausea	Soms	-
Abdominale pijn	Soms	Soms
Diarree	Soms	-
Braken	-	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Myalgie	Zeer vaak	Zeer vaak
Artralgie	Soms	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pijn op de injectieplaats (IM-gebruik)	Zeer vaak	Zeer vaak
Pijn op de injectieplaats (ID-gebruik)	Zeer vaak	Zeer vaak
Erytheem op de injectieplaats (IM-gebruik)	Vaak	Vaak
Erytheem op de injectieplaatserytheem (ID-gebruik)	Zeer vaak	Zeer vaak
Pruritus op de injectieplaats (IM-gebruik)	Vaak	-
Pruritus op de injectieplaats (ID-gebruik)	Vaak	Soms
Zwelling op injectieplaats (IM-gebruik)	Vaak	Vaak
Zwelling op injectieplaats (ID-gebruik)	Vaak	Zeer vaak
Induratie op de injectieplaats (IM-gebruik)	Vaak	-
Hematoom op de injectieplaats (ID-gebruik)	Soms	
Malaise	Zeer vaak	Zeer vaak
Griepachtig syndroom	Vaak	
Koorts	Vaak	Vaak
Asthenie	Soms	-
Koude rillingen	Soms	Soms
Ontroostbaar huilen (bij zuigelingen/jonge kinderen)	-	Zeer vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen van overdosis gemeld in klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: rabiësvaccins, ATC-code: J07BG01.

Werkingsmechanisme

De bescherming na vaccinatie wordt verkregen door de inductie van rabiesvirus neutraliserende antistoffen (RVNA).

Er zijn klinische onderzoeken uitgevoerd om de immunogeniciteit van het vaccin bij profylaxe vóór en na blootstelling te beoordelen. RVNA-niveaus van $\geq 0,5$ IE/ml worden door de WHO als beschermend beschouwd.

Pre-expositie profylaxe

In klinische onderzoeken met een vaccinschema van 3 doses (D0, D7, D28 [of D21]) bij volwassenen en kinderen hadden alle studiedeelnemers een adequate immunrespons met een RVNA-titer van $\geq 0,5$ IE/ml op D14 na het einde van het primaire vaccinatieschema.

Een opvolging van tien jaar bij 49 onderzoeksdeelnemers die een schema met 3 doses kregen (D0, D7 en D28), gevolgd door een booster dosis na 1 jaar, heeft het aanhouden van de immunrespons aangetoond waarbij een RVNA-titer 10 jaar lang werden gehandhaafd bij 96,9% van de gevaccineerde studiedeelnemers.

Het schema van één week voorafgaand aan blootstelling via IM (één dosis van 0,5 ml op D0 en één dosis van 0,5 ml op D7) werd beoordeeld in één onderzoek (VAJ00001) bij 75 deelnemers (waaronder 35 kinderen van 2 tot 17 jaar).

Op D21 bereikte 98,6% van de onderzoeksdeelnemers een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml.

Een jaar later, na een gesimuleerde PEP met twee doses van 0,5 ml die met een tussenpoos van 3 dagen (op D0 en D3) via IM-route werden geïnjecteerd, werd een hoge en snelle anamnestiche respons aangetoond bij alle onderzoeksdeelnemers vanaf D7 (7 dagen na de 1^e PEP-dosis).

In 5 andere ondersteunende onderzoeken die werden uitgevoerd met Verorab bij in totaal 392 onderzoeksdeelnemers in het kader van een beoordeling van een 3-dosisregime (op D0, D7, D21 of D28) via IM-gebruik, bereikten alle onderzoeksdeelnemers een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml, op D21 of D28, na de 2 doses (op D0 en D7), net vóór injectie van de derde dosis.

Het schema van één week voorafgaand aan blootstelling via intradermale (ID) weg (twee doses van 0,1 ml op D0 en twee doses van 0,1 ml op D7) werd beoordeeld in één onderzoek bij 75 onderzoeksdeelnemers (waaronder 36 kinderen van 2 tot 17 jaar).

Op D21 bereikte 97,2% van de onderzoeksdeelnemers een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml.

Een jaar later, na een gesimuleerde PEP met twee doses van 0,1 ml die met een tussenpoos van 3 dagen werden geïnjecteerd (op D0 en D3) via ID-route, werd een hoge en snelle anamnestiche respons aangetoond bij alle onderzoeksdeelnemers vanaf D7, behalve bij één onderzoeksdeelnemer die seronegatief bleef op elk tijdstip ondanks het voltooiën van alle onderzoeksvaccinaties.

In een ander ondersteunend onderzoek dat werd uitgevoerd bij 430 onderzoeksdeelnemers die één dosis van 0,1 ml Verorab op D0 en één dosis van 0,1 ml op D7 per ID-route kregen, bereikten 99,1% van de onderzoeksdeelnemers een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml op D21.

Post-expositie profylaxe

In klinische onderzoeken die het Essen-schema met 5 intramusculaire doseringen (D0, D3, D7, D14 en D28) beoordelen en het Zagreb-schema met 4 intramusculaire doseringen (2 doseringen op D0, dan 1 dosis op D7 en 1 dosis op D21) bij zowel kinderen als volwassenen, heeft Verorab een RVNA-titer geïnduceerd van $\geq 0,5$ IE/ml bij bijna alle gevaccineerde studiedeelnemers op D14 en bij alle studiedeelnemers op D28.

Tijdens een fase-3-onderzoek (RAB40) met 600 blootgestelde studiedeelnemers in de leeftijd van 11 maanden tot 50 jaar, werden 2 intradermale post-expositie profylactische (PEP) schema's getest: 1 schema met 4 toedieningsplaatsen in 1 week (4 doseringen op D0, 4 doseringen op D3 en 4 doseringen op D7) met of zonder immunoglobuline tegen rabiës voor paarden (ERIG) op D0, en het Thailand Red Cross (TRC)-schema (2 doseringen op D0, 2 doseringen op D3, 2 doseringen op D7 en 2 doseringen op D28) met immunoglobuline tegen rabiës voor paarden (ERIG) op D0. Het Instituut Pasteur in

Cambodja (IPC)-schema (2 doseringen op D0, D3 en D7) werd ook gedocumenteerd op D14 als onderdeel van het TRC-schema. Bijna alle gevaccineerde studiedeelnemers (98,8%) bereikten RVNA-niveaus van $\geq 0,5$ IE/ml op D14. Een directe vergelijking van de immunogeniciteit na ID-gebruik vergeleken met IM-gebruik werd niet gemaakt. Vijf jaar later werd het beschermende niveau van RVNA gehandhaafd bij meer dan 84% van de studiedeelnemers die een schema met 4 toedieningsplaatsen in 1 week kregen met of zonder ERIG (respectievelijk 84,8% (112/132 en 97,6% (123/126)), en bij 64,1% (95% BI: 55,1; 72,3) van de studiedeelnemers (82/128) die het TRC-schema met ERIG kregen. Alle proefpersonen moesten 5 jaar na het primaire schema een Verorab 4-plaatsen ID boostervaccinatie (gestimuleerde PEP) krijgen. Elf dagen na de boosterdosissen bereikten alle gevaccineerde onderzoeksdeelnemers RVNA-niveau van $\geq 0,5$ IE/ml op D14 (geometrisch gemiddelde antilichaamtiter [GMT] tussen 138 en 193 IE/ml).

In een ander fase 3-onderzoek (VRV09) waarin het TRC-schema werd beoordeeld en het IPC-schema op D14 werd gedocumenteerd als onderdeel van het TRC-schema, kregen in totaal 135 onderzoeksdeelnemers (waaronder 56 kinderen van 1 tot 17 jaar en 79 volwassenen van 18 tot 65 jaar) Verorab. Volwassenen kregen gelijktijdig immunoglobuline tegen rabiës voor paarden (ERIG) of humaan immunoglobuline tegen rabiës (HRIG) op D0. Op D14, bij deelnemers met beschikbare gegevens, had 98% (48/49) van de kinderen een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. 51,9% (28/54) en 55,6% (5/9) volwassenen die respectievelijk gelijktijdig HRIG en ERIG kregen, hadden een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Op D42 hadden 100% volwassenen (37/37) die gelijktijdig HRIG kregen en 100% kinderen (52/52) een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Op D90 had 78,4% (29/37) van de volwassenen die gelijktijdig HRIG kregen en 98,1% (51/52) van de kinderen een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Er waren geen gegevens op D42 en D90 voor volwassenen die ERIG kregen.

Het IPC-schema werd ook beoordeeld in een real-life setting studie (RAB56) bij 112 blootgestelde onderzoeksdeelnemers van 3 tot 71 jaar oud, die Verorab kregen. Veertien onderzoeksdeelnemers kregen gelijktijdig ERIG op D0. Alle onderzoeksdeelnemers (n=112) bereikten een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml op zowel D14 als D28.

De toediening van HRIG of ERIG gelijktijdig met het rabiësvaccin kan een iets lagere gemiddelde RVNA-titer veroorzaken als gevolg van immuuninterferentie.

De werkzaamheid van Verorab werd beoordeeld bij 44 volwassen studiedeelnemers die werden gebeten door dieren met rabiës in een fase-4 klinisch onderzoek. De studiedeelnemers kregen het vaccin volgens het Essen-schema met 5 doseringen (D0, D3, D7, D14 en D28 via IM-gebruik) en immunoglobuline, indien van toepassing. Alle studiedeelnemers waren 3 jaar na de post-expositie profylaxe in leven.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen is het aandeel onderzoeksdeelnemers met een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml doorgaans hoger in de pediatrie populatie in vergelijking met de volwassen populatie.

Pre-expositie profylaxe

In het onderzoek (VAJ00001) waarin het schema van één week voorafgaand aan blootstelling via intradermale route (twee doses van 0,1 ml Verorab op D0 en twee doses van 0,1 ml op D7) of via IM-route (één dosis van 0,5 ml Verorab op D0 en één dosis van 0,5 ml op D7) bij 71 kinderen van 2 tot 17 jaar oud wordt beoordeeld, bereikten alle kinderen een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml op D21.

Een jaar later, na een gesimuleerde PEP met twee doses met een tussenpoos van 3 dagen (op D0 en D3) via IM- of ID-route, werd een hoge en snelle anamnestiche respons aangetoond bij alle onderzoeksdeelnemers vanaf D7.

Post-expositie profylaxe

In het fase 3-onderzoek (RAB40) waarin de twee ID PEP-schema's worden beoordeeld, een schema van 4 toedieningsplaatsen in één week (4 doses van elk 0,1 ml op elk van D0, D3 en D7) met en zonder ERIG op D0, en een TRC-schema (2 doses van elk 0,1 ml op elk van D0, D3, D7 en D28) met ERIG op D0 en ook het IPC-schema (2 doses van elk 0,1 ml op elk van D0, D3 en D7) gedocumenteerd werd op D14 als onderdeel van het TRC-schema, kregen in totaal 319 blootgestelde kinderen van 11 maanden tot 17 jaar oud Verorab. Op D14 bereikten alle kinderen met beschikbare

gegevens een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Elf dagen na gesimuleerde PEP met een “enkelvoudig bezoek 4-dosis” ID-schema (booster dosis), hadden alle kinderen een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml.

In het andere fase 3-onderzoek (VRV09) waarin het TRC-schema werd beoordeeld en het IPC-schema op D14 werd gedocumenteerd als onderdeel van het TRC-schema, kregen in totaal 56 kinderen van 1 tot 17 jaar oud Verorab. Bij D14 bereikte 98% (48/49) van de kinderen met beschikbare gegevens een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Op D42 bereikten 100% kinderen (52/52) een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml. Op D90 had 98,1% (51/52) van de kinderen nog steeds een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml.

In het real-life setting onderzoek (RAB56) waarin ook het IPC-schema werd beoordeeld, kregen in totaal 55 blootgestelde kinderen vanaf 3 jaar Verorab. Bij zowel D14 als D28 bereikten alle kinderen (n=55) een RVNA-titer $\geq 0,5$ IE/ml.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er werden geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens bij dieren, inclusief onderzoeken naar enkelvoudige dosis en herhaalde doses, toonden geen onverwachte bevindingen en geen doelorgaantoxiciteit.

Dieronderzoeken naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit zijn voor dit vaccin niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder*

- Maltose
- 20% humaan albumine-oplossing
- Basal Medium Eagle celcultuur: mengsel van minerale zouten (waaronder kalium), vitaminen, dextrose en aminozuren (waaronder L-fenylalanine)
- Zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing
- Water voor injecties

* Samenstelling van het poeder voorafgaand aan de vriesdrogingsstap.

Oplosmiddel

- Natriumchloride
- Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Immunoglobulinen tegen rabiës of een ander product en het rabiësvaccin mogen nooit gemengd worden in dezelfde spuit of op dezelfde plaats worden toegediend.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na de eerste opening/reconstitutie:

Voor intramusculair gebruik: het product moet onmiddellijk worden gebruikt.

Voor intradermaal gebruik is aangetoond dat de fysisch-chemische stabiliteit na reconstitutie 6 uur aanhoudt bij 25 °C en beschermd tegen licht. Vanuit een microbiologisch perspectief moet het product

onmiddellijk worden gebruikt. In geval van niet-onmiddellijk gebruik zijn de duur en voorwaarden van opslag en gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in flacon (type I-glas) met een stop (chlorobutyl) en een dop + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een zuigerstop (chlorobutyl of bromobutyl) en een bevestigde naald met naaldbeschermer. Doos van 1 of 10 stuks.

Poeder in een flacon (type I glas) met een stop (chlorobutyl) en een dop + 0,5 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (type I glas) zonder naald, met een zuigerstop (chlorobutyl of bromobutyl) en een tip-cap (beschermdop) (elastomeer: styreenbutadienrubber). Doos van 1 of 10.

De tip-caps (beschermdoppen) van de voorgevulde spuiten zonder bevestigde naald bevatten een natuurlijk rubber-latexderivaat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing:

- Verwijder de dop van de flacon met gelyofiliseerd poeder.
- Schroef de zuiger in de spuit, indien afzonderlijk geleverd.
- Voor de spuit zonder naald: bevestig de reconstitutienaald aan de spuit.
- Injecteer het oplosmiddel in de flacon met gelyofiliseerd poeder.
- Schud de flacon voorzichtig totdat een homogene suspensie van het poeder is verkregen.
- Het gereconstitueerde vaccin moet helder, homogeen en vrij van deeltjes zijn.
 - Voor spuiten met bevestigde naald
 - Verwijder de spuit die voor de reconstitutie van het vaccin is gebruikt en gooi deze weg.
 - Gebruik een nieuwe spuit met een nieuwe naald om het gereconstitueerde vaccin op te zuigen.
 - Voor spuiten zonder naald
 - Zuig de suspensie op met een naald.
- Vervang de naald die wordt gebruikt om het vaccin op te trekken door een nieuwe naald voor intramusculaire of intradermale injectie.
- De lengte van de naald die wordt gebruikt voor toediening van het vaccin moet worden aangepast aan de persoon.

In geval van intramusculaire toediening van Verorab, moet het vaccin onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt.

In geval van intradermale toediening van Verorab, kan het vaccin tot 6 uur na reconstitutie worden gebruikt indien het wordt bewaard bij een temperatuur van niet hoger dan 25 °C en beschermd tegen licht. Na reconstitutie met het oplosmiddel, met behulp van aseptische technieken, moet elke dosis van 0,1 ml uit de flacon worden genomen. De rest kan voor een andere persoon worden gebruikt. Vóór elke optrekking de flacon voorzichtig schudden om een homogene suspensie te verkrijgen. Er moeten een nieuwe steriele naald en een nieuwe steriele spuit worden gebruikt om elke vaccindosis op te trekken en aan elke persoon toe te dienen, om kruisinfectie te voorkomen. Het ongebruikte gereconstitueerde vaccin moet na 6 uur worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE661685

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/08/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025