

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VERORAB, süstesuspensiooni pulber ja lahusti süstlis
Marutõve vaktsiin inimkasutuseks, valmistatud rakukultuuridel (inaktiveeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast lahuse valmissegamist sisaldab 1 annus (0,5 ml):
Marutõve inaktiveeritud täisviirust*, WISTAR marutõveviiruse PM/WI 38-1503-3M tüvi
(inaktiveeritud) $\geq 2,5$ RÜ**

*toodetud VERO rakkudel

**tugevus mõõdetud vastavuses rahvusvahelise standardi ja NIH testiga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber ja lahusti süstlis.

Ühtlane valge kuni oranž pulber.

Lahusti on värvitu ja läbipaistev vedelik.

Pärast lahustamist on Verorab selge, ühtlane, värvitu kuni kahvatukollane suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Marutõve profülaktika lastel ja täiskasvanutel (kokkupuute eelne ja kokkupuute järgne esmane vaktsineerimine ning revaktsineerimine).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldised vaktsiini manustamise põhimõtted

Kokkupuute eelne marutõve preventatsioon (kokkupuute eelne vaktsineerimine)

Kokkupuute eelset vaktsineerimist tuleks pakkuda isikutele, kellel on kõrge risk nakatuda marutõveviirusega. Vaktsineerida tuleb püsiva riskiga isikud, nagu marutõveviirusega kokkupuutuvad laboritöötajad, veterinaarid, loomadega tegelevad isikud (sh nahkhiirtega), loomade varjupaiga töötajad ja metsandusega tegelevad isikud, samuti teised isikud (eriti lapsed), kes elavad või reisivad kõrge riskiga piirkonnas.

Seroloogilist testi soovitatakse iga 6 kuu tagant (vt lõik 4.4).

Regulaarne revaktsineerimine tuleb läbi viia vastavuses isiku nakatumise riski suurusele.

Revaktsineerimiste sagedus on kirjeldatud lõigus 4.2.

Kokkupuute järgne marutõve preventatsioon (kokkupuute järgne vaktsineerimine)

Kui esineb ka väikseim võimalus olla nakatunud marutõveviirusega, tuleb kokkupuute järgne vaktsineerimine läbi viia niipea kui võimalik.

Kokkupuutejärgne ravi kätkeb lokaalset vigastuse ravi, passiivset immuniseerimist marutõve immunoglobuliiniga ja vaktsineerimist, sõltuvalt haava tüübist, kontakti või vigastuse tüübist, patsiendi marutaudivastase immuniseerituse astmest ja marutaudi esinemisest loomal (vt lõik 4.2).

Kõikidel juhtudel tuleb viia läbi haava lokaalne ravi.

Annustamine

Üks annus sisaldab 0,5 ml vaktsiini intramuskulaarseks manustamiseks.

Verorabi võib manustada nii lastele kui täiskasvanutele sama skeemi alusel.

Vaktsineerimisskeem tuleb rakendada vastavuses kõigi asjaolude ning isiku immuniseerituse astmega (vt tabelid 1 ja 2).

4.2.1 Kokkupuute eelne vaktsineerimine

Verorabi 3 annust (0,5 ml) tuleb manustada D0, D7 ja kas D21 või D28 päeval.

See raviskeem vastab WHO soovitudele.

Revaktsineerimine pärast kokkupuute eelset vaktsineerimist

Verorabi lisaannus (0,5 ml) tuleb manustada 1 aasta pärast põhivaktsineerimist, sellele järgnevad revaktsineerimised iga 5 aasta järel.

Seroloogiline test tuleb teha regulaarselt vastavuses isiku nakatumise riski suurusele (vt tabel 1).

Soovitatav on teha regulaarne seroloogiline test neutraliseerivate antikehade määramiseks, et hinnata isikute serokonversiooni vastavalt isiku nakatumise riski suurusele (vt tabel 1).

Kui antikehade tiiter on alla kaitsva taseme, tuleb manustada lisaannus.

Table 1: Nakatumise riski suurus

Riski kategooria	Riski iseloom	Tüüpiline populatsioon	Kokkupuute eelne vahemik
Püsiv	Viirus esineb püsivalt sageli suurtes kontsentratsioonides. Võimalik kokkupuude aerosooli, limaskestast, hammustuse või kriimustusega. Marutaudi allikas võib olla teadmata.	Marutõveviiruse uuringulabori töötajad. Tootmises kasutatava marutaudi bioloogilise materjaliga kokkupuutuvad töötajad.	Esmane kokkupuute eelne immuniseerimiskuur. Seroloogiline test iga 6 kuu möödudes. Revaktsineerimine kui antikehade tiiter langeb alla lubatud taseme.
Sage	Kokkupuude tavaliselt episoodiline, teadaolev marutaudi allikas, kuid marutaudi allikas võib olla ka teadmata. Kokkupuude aerosooli, limaskestast, hammustuse või kriimustusega	Marutõveviiruse diagnostilise labori töötajad. Nahkhiirtega kokkupuutuvad koopauurijad, veterinaarid ja loomade ja metsandusega tegelevad isikud marutaudi piirkonnas.	Esmane kokkupuute eelne immuniseerimiskuur. Lisaannus tuleb manustada 1 aasta pärast põhivaktsineerimist ja sellele järgnevad revaktsineerimised vastavalt seroloogilisele testile iga 2 aasta möödudes.
Juhuslik	Kokkupuude peaaegu alati episoodiline koos	Veterinaarid ja loomade ja metsandusega	Esmane kokkupuute eelne immuniseerimiskuur.

Riski kategooria	Riski iseloom	Tüüpiline populatsioon	Kokkupuute eelne vahemik
	teadaoleva marutaudiallikaga. Kokkupuude limaskestast, hammustuse või kriimustusega.	tegelevad isikud madala marutaudi riskiga piirkonnas. Isikud, kes reisivad marutaudi riskiga piirkonnas. Veterinaaria tudengid.	Lisaannus tuleb manustada 1 aasta pärast põhivaktsineerimist. Sellele järgnevad revaktsineerimised iga 5 aasta järel.

*Minimaalne vastuvõetav antikehade tase on $\geq 0,5$ RÜ/ml või täielik viiruse neutraliseerimine seerumilahjendusel 1:5 vastavalt testile RFFIT - *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*.

Nõrgenenud immuunsüsteemiga isikud (vt lõik 4.4).

Kui vaktsiini manustatakse nõrgenenud immuunsüsteemiga isikutele, tuleb seroloogiline test antikehade tiitri määramiseks teha 2...4 nädalat pärast vaktsineerimist.

Kui testi tulemus näitab antikehade tiitrit alla kaitsva taseme $<0,5$ RÜ/ml (RFFIT), tuleb manustada lisaannus.

Verorabi võib manustada revaktsineerimiseks, kui esmane vaktsineerimine on viidud läbi rakukultuuridel põhineva marutõvevaktsiiniga (VERO rakkudel või inimese diploidrakkudel (HDCV) valmistatud vaktsiin).

4.2.2 Kokkupuutejärgne vaktsineerimine

Esmaabi: Haava lokaalne ravi

Kõigi hammustuste ja kriimustuste kohene lokaalne ravi on väga oluline ja seda tuleb teha vahetult pärast hammustust.

Kõik hammustused ja kriimustused tuleb viivitamatult loputada ja pesta vähemalt 15 minuti jooksul seebi ja veega, muu puhastusvahendiga, povidoonjodiidiga või mõne muu marutaudiviirust surmava ainega. Kui seep või viirusevastane aine ei ole kättesaadavad, pesta haava põhjalikult veega. Vajadusel võib ravi toetada ka teetanusevastase profülaktika ja/või antibiootikumidega.

Vaktsineerimine

Vaktsineerimine tehakse arsti järelevalve all ja seda tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast kokkupuudet.

Ravi tuleb kohandada vastavalt kontakti tüübile (vt tabel 2) ja isiku immuniseerituse astmaga.

Tabel 2: Kontakti ja kokkupuute tüüp

Haava raskusaste	Kontakti tüüp	Kokkupuute tüüp	Soovitav ravi
I	Looma katsumine või toitmine. Terve naha lakkumine.	Puudub	Pole vajalik, kui usaldusväärne anamnees on kättesaadav.
II	Katmata naha näksimine/ hammustamine. Väiksemad kriimustused või abrasioonid, mis ei veritse.	Kerge	Koheselt manustada vaktsiini.

III	Üksik või mitmed transdermaalne(sed) hammustus(ed) või kriimustused. Vigastatud naha lakkumine. Limaskestast saastumine süljega (lakkumine). Kokkupuude nahkhiirtega.	Raske	Koheselt manustada marutõvevastast immunoglobuliini ja vaktsiini.
------------	--	-------	---

Eelnevalt immuniseerimata isikud

Immunoglobuliini manustamine:

Marutõve immunoglobuliini tuleb koos vaktsiiniga manustada kõigi III kategooria vigastuste korral (vt tabel 2):

Passiivne immuniseerimine tuleb teha päeval 0 kasutades:

- Inimese marutõve immunoglobuliini 20 RÜ /kehakaalu kilogrammi kohta
- Hobuse marutõve immunoglobuliini 40 RÜ/kehakaalu kilogrammi kohta

Immunoglobuliini süstelahus tuleb infiltreerida täielikult ümber haava. Ülejäänud lahus süstida sügava intramuskulaarse süstena võimalikult kaugele marutõvevaktsiini manustamise kohast. Vaktsiini tuleb manustada kontralateraalset immunoglobuliini manustamise kohtadele.

Manustamine nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidele:

Immuniseerimata nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidele manustada marutõve immunoglobuliini koos vaktsiiniga II ja III kategooria vigastuste korral (vt tabel 2).

Vaktsiini manustamine

Vaktsineerimiskuuri 5 annust tuleb manustada intramuskulaarselt deltalihase piirkonda päevadel 0., 3., 7., 14. ning 28.

Manustada nii lastele kui täiskasvanutele sama skeemi alusel.

Vaktsineerimine lõpetada alles siis, kui loomal ei ole diagnoositud marutõve usaldusväärses laboratooriumis, mis kasutab sobivaid diagnostilisi meetodeid.

Immuniseeritud isikud (tõendatud vaktsineeritusega)

Vastavalt WHO juhiste peavad terve immuunsüsteemiga isikud, kellel on tõendid täieliku kokkupuute eelse ja järgse vaktsineerimiskuuri läbimise kohta, mis on viidud läbi rakukultuuridel põhineva marutõvevaktsiiniga, saama kaks revaktsineerimise seeriat, mis koosneb kahest täiendavast annusest manustatuna intramuskulaarselt päevadel 0. ning 3.

Passiivne immuniseerimine (immunoglobuliin) ei ole vajalik.

See vaktsineerimiskuur ei sobi nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidele.

Mõlemal juhul, eelnevalt immuniseeritud või immuniseerimata isikutel, tuleb ravi toetada ka teetanusevastase profülaktika ja/või antibiootikumidega, et vältida superinfektsiooni teket.

Manustamisviis

Verorabi manustatakse vaid lihasesse: täiskasvanutel ja lastel deltalihase piirkonda, imikutel ja väikelastel reie anterolateraalpinnale (vt ka lõigud 4.4 ja 6.6).

Mitte süstida tuharalihasesse.

Mitte süstida veenisiseselt.

4.3 Vastunäidustused

Kokkupuute eelne vaktsineerimine

- Teadaolev süsteemne ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 ja 4.4 loetletud mis tahes abiainete suhtes, eelneva vaktsineerimise järgne raske reaktsioon või samu komponente sisaldava vaktsiini eelmist manustamist.

- Vaktsineerimine tuleb edasi lükata palaviku või ägeda haigestumise korral.

Kokkupuute järgne vaksineerimine

Marutõbi lõpeb alati surmaga, seega ravieesmärgil vaksineerimisele vastunäidustusi ei ole.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Nagu iga vaktsiini puhul, ei pruugi ka Verorab kaitsta 100% vaksineeritud isikuid.

Annus võib sisaldada neomütsiini, streptomütsiini ja polümüksiin järgi, kuna neid kasutatakse vaktsiini tootmise käigus. Ettevaatusega manustada vaktsiini isikutele, kellel esineb ülitundlikkus nende antibiootikumide suhtes (sh teiste samasse klassi kuuluvate antibiootikumide suhtes).

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Apnoe tekke võimalikku riski ja vajadust 48-72 h respiratoorseks järelvalveks tuleb kaaluda esmase immuniseerimise seeria manustamisel väga enneaegsetele lastele (sündinud ≤ 28 rasedusnädalal) ja eriti neile, kellel on anamneesis hingamisteede ebaküpsus. Kuna selles imikute vanuserühmas on kasu kokkupuutejärgsest vaksineerimisest kõrge, siis ei tohi vaksineerimist ära jätta või seda edasi lükata.

Ettevaatusabinõud

Piisava antikehade taseme tekkeks tuleb järgida täpselt Verorabi annustamissoovitusi (vt lõik 4.2), kuna ebapiisav immuunvastus võib põhjustada surmaga lõppevaid marutaudi juhtumeid.

Mitte manustada intravaskulaarselt. Enne süstimist veenduda, et nõel ei oleks veresoones.

Seroloogilised testid

Püsiva kaitse tagamiseks tuleb teha seroloogiline test (antikehade tiitri määramise analüüs RFFIT - *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*) iga 6 kuu järel püsiva kokkupuute riskiga isikutele. Testi võib teha iga 2 aasta järel pärast revaksineerimist 1 aasta hiljem ja iga 5 aasta järel sagedase marutaudi kokkupuute riskiga isikutele (vt lõik 4.2, tabel 1).

Nimetatud testi minimaalne vastuvõetav antikehade tase on $\geq 0,5$ RÜ/ml või täielik viiruse neutraliseerimine seerumilahjendusel 1:5.

Kui testi tulemus näitab antikehade tiitrit alla kaitsva taseme $<0,5$ RÜ/ml (RFFIT), tuleb manustada lisaannus.

Nõrgenenud immuunsüsteemiga isikud

Kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkusega isikutel võib immuunvastus vaktsiinile olla ebapiisav. Seetõttu on sellistel patsientidel soovitatav jälgida antikehade seroloogilist taset veendumaks, et kokkupuute eelne vaksineerimine on olnud tõhus. Vajadusel tuleb manustada lisaannus (vt lõik 4.2).

Kui on vajalik kokkupuute järgne vaksineerimine, tuleb marutaudi immunoglobuliini manustada vastavalt haava II ja III raskusastmele (vt tabel 2).

Vere hüübimishäiretega patsiendid

Kuna intramuskulaarne süst võib põhjustada süstekoha verevalumi, ei tohi Verorabi manustada isikutele, kellel on verejooksu oht, nagu hemofiilia või trombotsütopeenia korral, või isikutele, kes saavad antikoagulantravi, välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu ületab selgelt võimalikud ohud. Kui tehakse otsus Verorabi manustamise kasuks sellistele isikutele, manustada vaktsiini ettevaatusega rakendades ettevaatusabinõusid süstimisjärgse hematoomi vältimiseks.

Enne Verorabi iga annuse manustamist tuleb küsida lapsevanemalt või eestkostjalt või täiskasvanud vaksineeritavalt tema haigusloo, pere haigusloo, hiljutise tervisliku seisundi, sh eelmiste immuniseerimiste, praeguse tervisliku seisundi ning kõrvaltoimete kohta pärast eelmist immuniseerimist. Isikutel, kellel tekkisid tõsised või rasked kõrvaltoimed 48 tunni jooksul pärast eelmist süsti sarnaseid koostisosi sisaldavale vaktsiinile, tuleb vaksineerimiskuuri läbiviimist

hoolikalt kaaluda.

Enne bioloogilise ravimi süstimist peab manustamise eest vastutav isik kasutusele võtma kõik teadaolevad ettevaatusabinõud allergiliste või muude reaktsioonide ennetamiseks. Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline ravi ja järelevalve olema alati kergesti kättesaadav vaktsineerimisjärgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni raviks.

Ettevaatusabinõuma peab olema koheselt kättesaadav adrenaliini süsti (1:1000) juhuks, kui tekib ootamatu anafülaktiline või raske allergiline reaktsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kortikosteroidid ja muu immunosupressiivne ravi võivad takistada antikehade teket ja muuta vaktsineerimise ebaefektiivseks. Seetõttu on soovitatav teha seroloogiline test (antikehade tiitri määramise analüüs RFFIT - *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*) 2...4 nädalat pärast vaktsineerimist (vt lõik 4.4).

Marutõve immunoglobuliini ja vaktsiini ei tohi kunagi segada samas süstlas ega neid süstida samasse süstekohta (vt lõik 4.2). Vaktsiini tuleb manustada kontralateraalsesse külge immunoglobuliini manustamiskohtadest.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Kokkupuute eelne vaktsineerimine

Verorabiga ei ole läbi viidud reproduktiivsusuuringuid loomadel. Andmed vaktsiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud, mistõttu selle vaktsiini manustamist raseduse ajal ei soovitata. Verorabi võib rasedatele manustada selge vajaduse korral ning pärast riski ja kasu suhte hindamist.

Kokkupuute järgne vaktsineerimine

Tulenevalt marutõve raskusest ei ole rasedus vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas see vaktsiin eritub rinnapiima. Imetavale emale manustada Verorabi ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sageli on teatatud vaktsineerimisjärgsest pearinglusest. See kõrvaltoime võib ajutiselt mõjutada võimet juhtida autot või masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilise uuringu andmed

Mitmes kliinilises uuringus, kus Verorabi manustati kokkupuute eelselt ja järgselt, on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Järgnevalt loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedust määratletakse järgmise liigituse järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: lümfadenopaatia

Immuunsüsteemi häired

Sage: naha allergilised reaktsioonid, lööve, pruritus (sügelus) ja turse

Aeg-ajalt: nõgestõbi, angioödeem, düspnoe

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, unisus

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, iiveldus

Aeg-ajalt: kõhulahtisus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: müalgia

Sage: artralgia, külmavärinad

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohal, palavik, halb enesetunne

Sage: süstekoha erüteem, sügelus, hematoom, induratsioon, astenia, gripilaadsed nähud

Aeg-ajalt: turse süstekohal

Turuletulekujärgsed andmed

Lisaks on Verorabi turuletulekujärgselt väga harva (<1/100000) teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Need on spontaansed teatised, kus kõrvaltoimete esinemissagedust hinnati teatiste ja patsientide arvu järgi. Kuid täpseid esinemissagedusi ei saa välja arvutada.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaktilised reaktsioonid.

Seerumtõve tüüpi reaktsioonid

Närvisüsteemi häired

Entsefaliit, krampid

Seedetrakti häired

Oksendamine

Lisateave eripopulatsioonide kohta

Apnoe väga enneaegsetel lastel (≤ 28 rasedusnädalal) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest teated puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Marutõve vaktsiinid; ATC-kood: J07BG01

Verorabi annus tekitab spetsiifilise immuunvastuse. Marutõve viiruse neutraliseerimine antikehade poolt on olulisim osa viirusevastasest kaitsest.

Kuna marutõbi on alati surmaga lõppev haigus, ei ole võimalik teostada kontrollitud efektiivsusuuringut. Siiski on marutõve antikehade tiiter $\geq 0,5\text{RU/ml}$ (mõõdetuna RFFIT testiga) WHO poolt tunnustatud piisavaks kaitsetasemeks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.2 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsete andmed, sealhulgas ühekordse ja korduvate annuste uuringutes, ei ilmnenu ootamatuid leide ega organmürgisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulbri abiained: maltoos, humaanalbumiin.
Lahusti abiained: naatriumkloriid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Marutõve immunoglobuliini ja vaktsiini ei tohi kunagi segada samas süstlas ega neid süstida samasse süstekohta.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast lahuse valmissegamist kasutada koheselt.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada külmkapis ($2^{\circ}\text{C}\dots 8^{\circ}\text{C}$). Mitte lasta külmuda.
Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber viaalis (Tüüp I klaas) koos korgi (klorobutüül) ja otsikuga + 0,5ml lahustit süstlis (Tüüp I klaas) koos klorobromobutüülist kolviga – Karbis on 1 tk.
Pulber viaalis (Tüüp I klaas) koos korgi (klorobutüül) ja otsikuga + 0,5ml lahustit ampullis (Tüüp I klaas) – Karbis 5 tk.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vaktsiinilahuse valmistamine:
Kinnitage kolb ja lahuse valmistamiseks mõeldud nõel süstlaga.
Süstida süstlis olev lahusti pulbri viaali.
Loksutada hoolikalt, kuni saadakse ühtlane suspensioon.
Suspensioon peab olema ühtlane, selge ja osakestevaba.
Eemaldada suspensioon süstla abil.
Eemaldada lahuse valmistamiseks mõeldud nõel ja asendada see intramuskulaarseks süsteks mõeldud nõelaga.

Pärast lahuse valmissegamist kasutada koheselt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Pasteur SA
2, Avenue Pont Pasteur
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

310200

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.04.2000/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2014