

UPUTSTVO ZA LEK

VERORAB, najmanje 2,5 i.j./0,5 mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: Vakcina protiv besnila (inaktivisani celi virusi rabiesa)

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, ili farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, ili farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek VERORAB i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek VERORAB
3. Kako se uzima lek VERORAB
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek VERORAB
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek VERORAB i čemu je namenjen

VERORAB je indikovano za prevenciju besnila kod dece i odraslih. Može se upotrebiti pre i posle izlaganja, za potrebe prve vakcinacije, kao i za revakcinaciju.

Primarna prevencija protiv besnila (Primarna vakcinacija)

Preventivna vakcinacija je predviđena za sve osobe sa visokim rizikom od zaraze virusom besnila.

Predviđeno je da vakcinacijom budu obuhvaćene osobe sa kontinuiranim rizikom, na primer osoblje dijagnostičkih, istraživačkih ili proizvodnih laboratorija, koje radi sa virusom besnila. Imunitet treba održavati revakcinacijama o čemu će odlučiti Vaš lekar na osnovu analize krvi na nivo antitela protiv besnila (videti deo "3. Kako se uzima lek VERORAB").

O primarnoj preventivnoj vakcinaciji treba razmišljati kad su u pitanju osobe sa učestalim rizikom izloženosti virusu besnila, na primer:

- veterinari, veterinarski pomoćnici, ljudi koji brinu o životinjama (uključujući i one koji manipulišu slepim miševima) i radnike šumskih gazdinstava (lovočuvari), taksidermisti (preparatori životinja)
- osobe koje su u kontaktu sa životinjama sklonim zarazi besnilom (npr. psima, mačkama, tvorovima, rakunima i slepim miševima).
- odrasli i deca koji žive u enzootičkim oblastima ili tamo putuju.

Kod osoba koje su povremeno izložene, serološke provere (analiza koja podrazumeva proveru nivoa antitela protiv besnila) se mogu obavljati svake 2 do 3 godine.

Postinfektivna prevencija besnila (postinfektivna vakcinacija)

Čak i pri najmanjem riziku od infekcije besnilom neophodno je, što je pre moguće, izvršiti postinfektivnu vakcinaciju. U nekim zemljama vakcinacija se obavlja isključivo u specijalizovanim centrima za lečenje besnila.

Postinfektivno lečenje obuhvata lokalnu, nespecifičnu obradu rane i njeno lečenje, vakcinaciju i pasivnu imunizaciju humanim antirabijskim imunoglobulinom (RIG). Lečenje treba da se prilagodi prirodi kontakta ili rane, stanje životinje i imunog odgovora osobe (videti deo "3. Kako se uzima lek VERORAB"). Lokalna obrada rane se mora obaviti u svim slučajevima.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek VERORAB

Lek VERORAB ne smete primati:

- Ukoliko ste Vi ili Vaše dete alergični (preosetljivi) na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- Ukoliko ste Vi ili Vaše dete alergični (preosetljivi) na polimiksin B, streptomycin ili neomicin.
- Ukoliko ste Vi ili Vaše dete imali alergijsku reakciju tokom prethodne injekcije ovog leka ili druge vakcine sa istim sastavom
- Ukoliko Vi ili Vaše dete imate temperaturu ili akutno oboljenje (u ovom slučaju vakcinacija se mora odložiti).
- S obzirom na to da je besnilo uvek smrtonosno, ne postoje kontraindikacije za postinfektivnu vakcinaciju.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primenite VERORAB.

- Kao i u slučaju svih vakcina, VERORAB možda neće zaštititi sve vakcinisane osobe.
- Vakcinu VERORAB ćete Vi ili Vaše dete primiti u zdravstvenoj ustanovi od strane medicinskih stručnjaka koji će voditi računa da vakcinu daju na odgovarajući način (u mišić), vakcina se ne sme davati u krvni sud.
- Recite lekaru ukoliko ste Vi ili Vaše dete alergični na polimiksin B, streptomycin, neomicin, ili na bilo koji antibiotik iz iste grupe, jer ove supstance mogu biti prisutne u tragovima u vakcini..

- Kao i u slučaju svih vakcina koje se primenjuju parenteralno, medicinski stručnjaci će imati spremne odgovarajuće lekove i sve uslove za preduzimanje potrebnih mera u slučaju anafilaktičke reakcije neposredno posle vakcinacije.
- Ukoliko Vi ili Vaše dete imate neko imunosupresivno oboljenje ili koristite imunosupresivnu terapiju (npr. kortikosteroide), Vaš lekar ili lekar Vašeg deteta će tražiti da se proverí nivo antitela protiv besnila u krvi 2 do 4 nedelje posle vakcinacije, videti deo „3. Kako se uzima lek VERORAB“.
- Obavestite Vašeg lekara ukoliko Vi ili Vaše dete imate trombocitopeniju (smanjen broj trombocita) ili poremećaj zgrušavanja krvi, jer postoji rizik od krvarenja koji se može javiti pri intramuskularnoj primeni vakcine VERORAB.

Drugi lekovi i VERORAB

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko Vi ili Vaše dete uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Kortikosteroidi i drugi imunosupresivni lekovi mogu da ometaju stvaranje antitela i da dovedu do neuspeha vakcinacije (videti deo „Upozorenja i mere opreza“).

Kada uz vakcinu protiv besnila treba dati i antirabijske imunoglobuline, preparati se ne smeju mešati u istom špricu, niti ubrizgati u isto mesto.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

S obzirom na ozbiljnost bolesti, vakcinaciju treba obaviti tokom trudnoće, u skladu sa uobičajenim rasporedom vakcinacije, u slučaju visokog rizika od izloženosti zarazi.

Dojenje

Ova vakcina se može davati u periodu dojenja.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nakon vakcinacije često je prijavljivana vrtoglavica. Ovo neželjeno dejstvo može privremeno umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

Lek VERORAB sadrži fenilalanin

Moguće štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

3. Kako se uzima lek VERORAB

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom.

Jedna doza predstavlja primenu 0,5 mL vakcine intramuskularnim putem.

Primarna vakcinacija

Moraju se dati tri doze VERORAB vakcine (0,5 mL) i to 0., 7. i 21. dana, prema Nacionalnom programu imunizacije.

Preporučuje se revakcinacija i redovna serološka testiranja neutralizacije antitela kako bi se procenila serokonverzija kod pacijenata.

Učestalost primene dopunskih doza i seroloških testova prikazana je u Tabeli 1.

Svaka doza za revakcinaciju predstavlja primenu jedne doze od 0,5 mL.

Tabela 1: Preporuke za primarnu vakcinaciju u zavisnosti od prirode rizika

Kategorija rizika	Priroda rizika	Tipična populacija	Režim prevencije
Kontinuiran	Virus je prisutan neprekidno, često u visokim	Osoblje u istraživačkim i proizvodnim	Program primarne

	<p>koncentracijama.</p> <p>Kontaminacija: aerosol, kontakt sa mukoznom membranom, ujed ili ogrebotina</p> <p>Uzrok izloženosti može biti nepoznat</p>	<p>laboratorijama koje radi sa virusom besnila.</p>	<p>vakcinacije.</p> <p>Serološka testiranja svakih 6 meseci.</p> <p>Revakcinacija kada titar antitela padne ispod prihvatljivog nivoa*.</p>
Čest	<p>Izloženost je obično periodična</p> <p>Kontaminacija: aerosol, kontakt sa mukoznom membranom, ujed ili ogrebotina</p> <p>Uzrok izloženosti može biti nepoznat</p>	<p>Osooblje u dijagnostičkim laboratorijama koje radi sa virusom besnila.</p> <p>Veterinari, kontrolori životinja i radnici u divljim, epizootičkim područjima besnila.</p>	<p>Program primarne vakcinacije.</p> <p>Revakcinacija posle godinu dana.</p> <p>Serološka testiranja svake 2 godine.</p> <p>Povremena revakcinacija kada titar antitela padne ispod prihvatljivog nivoa*.</p>
Redak	<p>Izloženost je skoro uvek periodična</p> <p>Kontaminacija: kontakt sa mukoznom membranom, ujed ili ogrebotina</p>	<p>Veterinari i kontrolori životinja i radnici u divljim područjima niske endemičnosti besnila.</p> <p>Neki putnici u strana epizootična područja besnila.</p> <p>Studenti veterine.</p>	<p>Program primarne vakcinacije.</p> <p>Revakcinacija posle godinu dana.</p> <p>Povremena revakcinacija svakih 5 godina.</p>

* Minimalni prihvatljivi nivo antitela je $\geq 0,5$ i.j./mL ili potpuna neutralizacija virusa na 1:5 razblaženja seruma RFFIT metodom (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test).

Postinfektivna vakcinacija

Postinfektivno lečenje obuhvata lokalnu, nespecifičnu obradu rane i njeno lečenje, vakcinaciju i pasivnu imunizaciju humanim antirabijskim imunoglobulinom (RIG). Lečenje treba da se prilagodi prirodi kontakta ili rane (videti Tabelu 2) stanju životinje (videti Tabelu 3) i imunskog odgovora osobe.

Prva pomoć: Lokalno lečenje rane

Lokalno lečenje svih ugriza i ogrebotina je veoma važno i mora se odmah izvršiti.

Preporuke za prvu pomoć su da ranu treba odmah ispirati najmanje 15 minuta i oprati vodom i sapunom, deterdžentom, povidon jodom ili bilo kojom drugom supstancom za koju je poznato da uništava virus besnila.

Ukoliko nemate sapun ili dezinfekciono sredstvo, ranu detaljno isperite vodom.

Vaš lekar ili lekar Vašeg deteta lečenje može, ukoliko je neophodno, upotpuniti primenom terapije protiv tetanusa i/ili antibioticima.

Vakcinacija

Vakcinacija nakon izlaganja se obavlja isključivo u zdravstvenim ustanovama i pod nadzorom lekara, u što kraćem roku nakon izlaganja.

Tabela 2: Smernice SZO za postinfektivno lečenje u zavisnosti od vrste kontakta i težine rane

Kategorija težine	Vrsta kontakta sa divljom ^(a) ili domaćom životinjom za koju se misli ili	Preporuke za lečenje
-------------------	--	----------------------

	je potvrđeno da ima besnilo, ili životinjom koja se ne može staviti pod nadzor	
I	Dodirivanje ili hranjenje životinja Lizanje neoštećene kože	Nema, ukoliko se može pribaviti pouzdana istorija slučaja
II	Grickanje nepokrivene kože Manje ogrebotine ili oderotine bez krvarenja Lizanje oštećene kože	Odmah dati vakcinu ^(b)
III	Jedan ili više ujeda kroz kožu ili ogrebotina Kontaminacija sluznica pljuvačkom životinje (tj. lizanjem)	Odmah dati antirabijski imunoglobulin i vakcinu ^(b)

(a) Kontakt sa glodarima, kunićima ili zečevima, obično ne zahteva specifičnu terapiju protiv besnila.

(b) Terapiju prekinuti ako je, posle 10 dana posmatranja, životinja zdrava (mačke i psi) ili ako su, posle žrtvovanja životinje, rezultati ispitivanja na besnilo dobijeni odgovarajućim laboratorijskim metodima, negativni.

Tabela 3: Redosled postupaka u zavisnosti od stanja životinje

Situacije	Redosled postupaka u pogledu		Napomene
	Životinje	Pacijenti	
Životinja je nedostupna Suspektne ili nesuspektne okolnosti		Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	Lečenje ^(b) se uvek sprovodi do kraja
Uginula životinja Suspektne ili nesuspektne okolnosti	Mozak životinje poslati u akreditovanu laboratoriju na analizu	Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	Lečenje ^(b) se prekida ako su rezultati analize negativni ili se, u drugom slučaju, nastavlja
Živa životinja Nesuspektne okolnosti	Životinju staviti pod veterinarski nadzor ^(a)	Odluka o odlaganju terapije protiv besnila	Lečenje ^(b) se usklađuje sa rezultatima veterinarskog nadzora životinje
Živa životinja Suspektne okolnosti	Životinju staviti pod veterinarski nadzor ^(a)	Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	Lečenje ^(b) se prekida ako veterinarski nadzor eliminiše početne sumnje ili se, u drugom slučaju, nastavlja.

^(a) Prema preporukama SZO, minimalni period posmatranja u uslovima veterinarskog nadzora za pse i mačke iznosi 10 dana.

^(b) Preporučuje se lečenje u zavisnosti od težine rane: videti Tabelu 2

Neimunizovane osobe (osobe koje nisu primile vakcinu pre infekcije)

Essen režim

Mora se dati pet doza VERORAB vakcine (0,5 mL) i to 0., 3., 7., 14. i 28. dana.

ili

Zagreb režim (raspored 2-1-1)

Primena četiri doze od 0,5 mL VERORAB vakcine: jedna doza se primenjuje u desni deltoidni mišić, druga u levi deltoidni mišić 0. dana, zatim treća injekcija 7. dana i četvrta injekcija 21. dana.

Nezavisno od toga koji se režim primenio, rabies imunoglobulin (RIG) bi trebalo primeniti istovremeno uz prvu injekciju u slučaju teške povrede (III kategorije prema klasifikaciji rizika od besnila SZO). Uz VERORAB se mogu koristiti humani i konjski imunoglobulini.

Međunarodno usvojeno doziranje za antirabijske imunoglobuline je sledeće:

- Humani antirabijski imunoglobulini: 20 i.j./kg telesne mase
- Konjski antirabijski imunoglobulini: 40 i.j./kg telesne mase

S obzirom na to da antirabijski imunoglobulini mogu delimično inhibirati produkciju antitela, preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Injekcija vakcine se mora dati na suprotnu stranu tela od mesta primene antirabijskog imunoglobulina.

U posebnim slučajevima kod imunokompromitovanih osoba koje nisu imunizovane, trebalo bi davati antirabijske imunoglobuline zajedno sa vakcinom za II i III kategoriju prema klasifikaciji rizika od besnila SZO (Tabela 2).

U oblastima visokog rizika za besnilo, može se pokazati opravdanom primena dve injekcije vakcine 0. dana, npr. u slučaju vrlo teških povreda ili povreda u blizini nervnog sistema, kod imunodeficientnih pacijenata ili u slučaju da se pacijent nije obratio lekaru odmah posle kontakta sa obolelom životinjom.

Potpuno imunizovane osobe (potvrđena kompletna primarna vakcinacija)

Ukoliko je primarna vakcinacija primenjena u poslednjih 5 godina (vakcinom sa ćelijske kulture): neophodno je primeniti dve revakcinacione doze, i to 0. i 3. dana. Primena antirabijskog imunoglobulina (RIG) nije neophodna.

Ovaj režim ne važi za imunokompromitovane osobe.

U slučaju sumnje, odnosno ako je reimunizacija primenjena više od 5 godina unazad, ili u slučaju nepotpune vakcinacije, pacijent se ne sme smatrati potpuno imunizovanim, te se mora započeti potpuna postinfektivna terapija (videti deo "Postinfektivna vakcinacija").

Ovaj režim ne važi za imunokompromitovane osobe.

Primena kod dece

VERORAB se može davati deci i odraslima u istoj dozi.

Način primene

VERORAB se primenjuje isključivo intramuskularno, kod odraslih u deltoidnu regiju ruke, a kod odojčadi i male dece u anterolateralnu regiju butine.

U slučaju primene Zagreb režima, po jednu dozu bi trebalo primeniti u svaki deltoidni mišić (levi i desni) kod odraslih 0. dana, zatim jednu dozu 7. dana i jednu 21. dana.

Vakcina se primenjuje naizmenično u suprotni ekstremitet.

Ako ste zaboravili da uzmete lek VERORAB

Ukoliko ste zaboravili da primite VERORAB vakcinu Vaš lekar će odlučiti kada će primeniti propuštenu dozu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Sledeće neželjene reakcije su zabeležene tokom kliničkih ispitivanja

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- uvećanje limfnih žlezda (adenopatija/ limfadenopatija)
- bol u mišićima
- bol na mestu injekcije, povišena telesna temperatura, opšta slabost

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije na koži kao što su osip sa svrabom i otok (edem).
- glavobolja, vrtoglavica, pospanost

- bol u trbuhu, mučnina
- bol u zglobovima, jeza
- crvenilo, svrab, modrica (hematom) i/ili otvrdnuće na mestu injekcije, iscrpljenost organizma i pospanost koji se ne popravljaju ni nakon odmaranja (astenija), simptomi slični gripu

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- koprivnjača (urtikarija), pojava otoka na licu, usnama, jeziku (angioedem), otežano disanje (dispnea)
- proliv
- otok na mestu injekcije

Sledeće neželjene reakcije su projavljene nakon stavljanja laka u promet

- anafilaktičke reakcije
- reakcije tipa serumske bolesti
- encefalopatije (oštećenje mozga), konvulzije (napadi)
- iznenadni gubitak sluha *koji može duže trajati
- povraćanje
- poremećaj disanja (apnea) kod prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije).
- Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek VERORAB

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek VERORAB posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Nakon rekonstitucije vakcinu upotrebiti odmah.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek VERORAB

- Aktivna supstanca je: Inaktivisani virus besnila*, soj Wistar Rabies PM/WI38 1503-3Mnajmanje 2,5 i.j.**

*dobijen na VERO ćelijama

**količina merena u skladu sa međunarodnim standardom i NIH testom

- Pomoćne supstance su:

Prašak: maltoza, albumin rastvor, humani.

BME medium: mešavina mineralnih soli, vitamini, dekstroza i aminokiseline uključujući L-fenilalanin

Rastvarač: natrijum-hlorid, voda za injekciju.

Kako izgleda lek VERORAB i sadržaj pakovanja

Prašak: Beli homogeni prašak.

Rastvarač: bistar rastvor.

Nakon rekonstitucije: bistar, homogen rastvor.

Unutrašnje pakovanje: Prašak se nalazi u bočici (staklo tip I) sa čepom od hlorbutil gume, aluminijumskim prstenom i polipropilenskim flip-off poklopcem. Rastvarač se pakuje u stakleni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom od hlorobromobutilne gume i sa pričvršćenom iglom.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica sa praškom i napunjen injekcioni špric sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD,

Beograd - Novi Beograd, Španskih boraca 3/VI

Proizvođači:

1. SANOFI PASTEUR, Francuska, Marcy l'Etoile, 1541 avenue Marcel Merieux
2. SANOFI PASTEUR, Francuska, Val-De-Reuil, Parc Industriel d'Incarville
3. SANOFI-AVENTIS ZRT., Mađarska, Budimpešta, Campona u. 1. (Harbor park)

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02065-17-001 od 14.03.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

VERORAB je indikovano za prevenciju besnila kod dece i odraslih. Može se upotrebiti pre i posle izlaganja, za potrebe prve vakcinacije, kao i za revakcinaciju.

Primarna prevencija protiv besnila (Primarna vakcinacija)

Preventivnu vakcinaciju treba predvideti za sve osobe sa visokim rizikom od zaraze virusom besnila. Vakcinacijom treba obuhvatiti sve osobe sa kontinuiranim rizikom, na primer osoblje dijagnostičkih, istraživačkih ili proizvodnih laboratorija, koje radi sa virusom besnila. Preporučuje se da se serološka provera obavlja svakih 6 meseci (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

O primarnoj preventivnoj vakcinaciji treba razmišljati kad su u pitanju osobe sa učestalim rizikom izloženosti virusu besnila, na primer:

- veterinari, veterinarski pomoćnici i dreseri ili treneri životinja,
- osobe koje su, zbog svojih profesionalnih ili rekreativnih aktivnosti, često u kontaktu sa životinjama, npr. psima, mačkama, tvorovima, rakunima, slepim miševima ili drugim vrstama, sklonim zarazi besnilom. Primeri osoba iz ove grupe obuhvataju čuvare lovišta, lovce, radnike šumskih gazdinstava, speleologe i preparatore životinja.
- odrasli i deca koji žive u enzootičkim oblastima ili tamo putuju.

Kod osoba koje su povremeno izložene, serološke provere se mogu obavljati svake 2 do 3 godine.

Smatra se da su, u oblastima sa niskim enzootičkim nivoom besnila, veterinari i njihovi pomoćnici (uključujući i studente), dreseri i treneri životinja, kao i čuvari lovišta pod povremenim rizikom od izloženosti i trebalo bi da budu obavezno obuhvaćeni primarnom vakcinacijom protiv besnila.

Serološka ispitivanja na anti-rabies antitela treba, zavisno od rizika izlaganja, sprovoditi u pravilnim vremenskim intervalima.

Osim toga, prema stepenu rizika izlaganja, obavezna je sistematska revakcinacija. Učestalost revakcinacije je opisana u delu Doziranje i način primene.

Postinfektivna prevencija besnila (postinfektivna vakcinacija)

Čak i pri najmanjem riziku od infekcije besnilom neophodno je, što je pre moguće, izvršiti postinfektivnu vakcinaciju.

Vakcinacija se obavlja isključivo u zdravstvenim ustanovama i pod nadzorom lekara.

Postinfektivno lečenje obuhvata, u zavisnosti od vrste povrede i stanja životinje, lokalnu, nespecifičnu obradu rane i njeno lečenje, pasivnu imunizaciju humanim antirabijskim imunoglobulinom (RIG) i vakcinaciju (videti tabele 1 i 2).

Tabela 1: Redosled postupaka u zavisnosti od stanja životinje

Situacije	Redosled postupaka u pogledu		Napomene
	Životinje	Pacijenti	
Životinja je nedostupna Suspektne ili nesuspektne okolnosti		Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	Lečenje ^(b) se uvek sprovodi do kraja
Uginula životinja Suspektne ili nesuspektne okolnosti	Mozak životinje poslati u akreditovanu laboratoriju na analizu	Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	Lečenje ^(b) se prekida ako su rezultati analize negativni ili se, u drugom slučaju, nastavlja
Živa životinja Nesuspektne okolnosti	Životinju staviti pod veterinarski nadzor ^(a)	Odluka o odlaganju terapije protiv besnila	Lečenje ^(b) se usklađuje sa rezultatima veterinarskog nadzora životinje
Suspektne okolnosti	Životinju staviti pod veterinarski nadzor ^(a)	Prebačeni na lečenje, u zdravstvenu	Lečenje ^(b) se prekida ako veterinarski nad-

		ustanovu specijalizovanu za lečenje besnila	zor eliminiše početne sumnje ili se, u drugom slučaju, nastavlja.
--	--	---	---

^(a) Prema preporukama SZO, minimalni period posmatranja u uslovima veterinarskog nadzora za pse i mačke iznosi 10 dana.

^(b) Preporučuje se lečenje u zavisnosti od težine rane: v. sledeću tabelu

Tabela 2: Smernice SZO za postinfektivno lečenje u zavisnosti od težine rane

Kategorija težine	Vrsta kontakta sa divljom ^(a) ili domaćom životinjom za koju se misli ili je potvrđeno da ima besnilo, ili životinjom koja se ne može staviti pod nadzor	Preporuke za lečenje
I	Dodirivanje ili hranjenje životinja Lizanje neoštećene kože	Nema, ukoliko se može pribaviti pouzdana istorija slučaja
II	Grickanje nepokrivene kože Manje ogrebotine ili oderotine bez krvarenja Lizanje oštećene kože	Odmah dati vakcinu ^(b)
III	Jedan ili više ujeda kroz kožu ili ogrebotina Kontaminacija sluznica pljuvačkom životinje (tj. lizanjem)	Odmah dati antirabijski imunoglobulin i vakcinu ^(b)

(a) Kontakt sa glodarima, kunićima ili zečevima, obično ne zahteva specifičnu terapiju protiv besnila.

(b) Terapiju prekinuti ako je, posle 10 dana posmatranja, životinja zdrava (mačke i psi) ili ako su, posle žrtvovanja životinje, rezultati ispitivanja na besnilo dobijeni odgovarajućim laboratorijskim metodima, negativni.

Doziranje i način primene

Doziranje

Kod odraslih i dece može se primeniti ista doza Verorab vakcine.

Plan vakcinacije se mora prilagoditi u skladu sa okolnostima vakcinacije i imunog odgovora osobe.

Pri primeni vakcine protiv besnila postupa se u skladu sa Nacionalnim programom imunizacije.

Primarna vakcinacija

Moraju se dati tri doze Verorab vakcine (0,5 mL) i to 0., 7. i 21. dana, prema Nacionalnom programu imunizacije.

Revakcinacija posle primarne vakcinacije

Injekcija Verorab vakcine za revakcinaciju (0,5 mL) mora se dati godinu dana posle primarne vakcinacije, posle čega sledi revakcinacija svakih 5 godina (videti Tabelu 3).

Tabela 3: Preporuke za primarnu vakcinaciju i revakcinaciju

Primarna vakcinacija	3 injekcije	0., 7. i 21. dana
Prva revakcinacija	posle 1 godine	
Naredne revakcinacije	svakih pet godina	

Verorab se može primeniti za revakcinaciju posle primarne vakcinacije vakcinom pripremljenom na ćelijskoj kulturi besnila (vakcine protiv besnila pripremljene na VERO ćelijama ili na humanim diploidnim ćelijama (HDCV)).

Redovna serološka testiranja neutralizacije antitela se preporučuju kako bi se procenila serokonverzija kod pacijenata sa povećanim rizikom od izloženosti virusu, sa čestim prilagođavanjem na rizik (videti Tabelu 4).

Kada je titar antitela ispod prihvatljivog nivoa, potrebno je izvršiti revakcinaciju.

Tabela 4: Izloženost riziku

Kategorija rizika	Priroda rizika	Tipična populacija	Režim prevencije
Kontinuiran	Virus je prisutan neprekidno, često u visokim koncentracijama. Aerosol, mukozne membrane, ujed ili izloženost bez ujeda je moguća. Specifične izloženosti mogu proći neprepoznatljivo.	Osoblje u istraživačkim laboratorijama koje radi sa virusom besnila. Osoblje u proizvodnim laboratorijama koje radi sa virusom besnila.	Program primarne vakcinacije. Serološka testiranja svakih 6 meseci. Revakcinacija kada titar antitela padne ispod prihvatljivog nivoa*.
Čest	Izloženost je obično periodična, sa poznatim izvorom, ali izloženost može biti nepoznata. Aerosol, mukozne membrane, ujed ili izloženost bez ujeda je moguća.	Osoblje u dijagnostičkim laboratorijama koje radi sa virusom besnila. Veterinari, kontrolori životinja i radnici u divljim, epizootičkim područjima besnila.	Program primarne vakcinacije. Revakcinacija posle godinu dana i potom svake 2 godine prema serološkim proverama.
Redak	Izloženost je skoro uvek periodična, sa poznatim izvorom. Mukozne membrane, ujed ili izloženost bez ujeda.	Veterinari i kontrolori životinja i radnici u divljim područjima niske endemičnosti besnila. Neki putnici u strana epizootična područja besnila. Studenti veterine.	Program primarne vakcinacije. Prva revakcinacija posle godinu dana, potom svakih 5 godina.

* Minimalni prihvatljivi nivo antitela je $\geq 0,5$ i.j./mL ili potpuna neutralizacija virusa na 1:5 razblaženja seruma RFFIT metodom (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test).

Postinfektivna vakcinacija

Prva pomoć: Lokalno lečenje rane

Sve ujede i ogrebotine treba odmah dobro isprati i oprati sapunom ili deterdžentom. Ovakav postupak može da omogući delotvorno uklanjanje virusa besnila sa mesta infekcije. Potom se može naneti 70%-ni rastvor alkohola, tinktura (ili rastvor) joda ili 0,1% rastvor kvaternernog amonijaka (pod uslovom da nema zaostalih tragova sapuna, jer se ta dva proizvoda uzajamno neutrališu).

U zavisnosti od težine povreda, može biti neophodno da se, zajedno sa vakcinom, daju antirabijski imunoglobulini (RIG). U tom slučaju, treba pažljivo pročitati tekst Uputstva za lek iz pakovanja imunoglobulina protiv besnila (RIG).

Terapija se može, ako je neophodno, upotpuniti primenom profilaktičke terapije protiv tetanusa i/ili antibioticima.

Potpuno imunizovane osobe

Neophodno je dati Verorab (0,5 mL) u dve revakcinacione doze, i to 0. i 3. dana.

Primena antirabijskog imunoglobulina (RIG) nije neophodna, te se u ovakvom slučaju ne sprovodi, jer primenu injekcije za revakcinaciju uvek prati anamnestička reakcija.

Za prethodno imunizovana lica treba utvrditi sledeće:

- kompletnost primarne ili postinfektivne vakcinacije protiv besnila vakcinom sa ćelijske kulture, ili
- dokumentovan titar anti-rabies antitela ≥ 05 i.j./mL

U slučaju sumnje, odnosno ako je reimunizacija primenjena više od 5 godina unazad, ili u slučaju nepotpune vakcinacije, pacijent se ne sme smatrati potpuno imunizovanim, te se mora započeti potpuna postinfektivna terapija.

Ovaj režim ne važi za imunokompromitovane osobe.

Tabela 5: Preporuke za postinfektivnu vakcinaciju protiv besnila u zavisnosti od prethodnih vakcinacija

Vakcinacija u poslednjih 5 godina (vakcinom sa ćelijske kulture)	2 injekcije: 0. i 3. dana
Vakcinacija više od 5 godina unazad ili nepotpuna vakcinacija	Essen režim: 5 injekcija: 0., 3., 7., 14. i 28. dana uz primenu antirabijskog imunoglobulina, ako je neophodno Zagreb režim: 2 doze 0. dana, jedna doza 7. dana i jedna 21. dana, uz primenu antirabijskog imunoglobulina, ako je neophodno

Neimunizovane osobe

Essen režim

Mora se dati pet doza Verorab vakcine (0,5 mL) i to 0., 3., 7., 14. i 28. dana.

Ili

Zagreb režim (raspored 2-1-1)

Primena četiri doze od 0,5 mL Verorab vakcine: jedna doza se primenjuje u desni deltoidni mišić, druga u levi deltoidni mišić 0. dana, zatim treća injekcija 7. dana i četvrta injekcija 21. dana.

Nezavisno od toga koji je režim primenjen, rabies imunoglobulin (RIG) bi trebalo primeniti istovremeno uz prvu injekciju u slučaju teške povrede (III kategorije prema klasifikaciji rizika od besnila SZO). Uz Verorab se mogu koristiti humani i konjski imunoglobulini.

Međunarodno usvojeno doziranje za antirabijske imunoglobuline je sledeće:

Humani antirabijski imunoglobulini: 20 i.j./kg telesne mase

Konjski antirabijski imunoglobulini: 40 i.j./kg telesne mase

S obzirom na to da antirabijski imunoglobulini mogu delimično inhibirati produkciju antitela, preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Injekcija vakcine se mora dati na suprotnu stranu tela od mesta primene antirabijskog imunoglobulina.

U posebnim slučajevima kod imunokompromitovanih osoba koje nisu imunizovane, trebalo bi davati antirabijske imunoglobuline zajedno sa vakcinom za II i III kategoriju prema klasifikaciji rizika od besnila SZO (tabela 2).

U oblastima visokog rizika za besnilo, može se pokazati opravdanom primena dve injekcije vakcine 0. dana, npr. u slučaju vrlo teških povreda ili povreda u blizini nervnog sistema, kod imunodeficientnih pacijenata ili u slučaju da se pacijent nije obratio lekaru odmah posle kontakta sa obolelom životinjom.

Način primene

Verorab se primenjuje isključivo intramuskularno, kod odraslih u deltoidnu regiju ruke, a kod odojčadi i male dece u anterolateralnu regiju butine (videti takođe Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

U slučaju primene Zagreb režima, po jednu dozu bi trebalo primeniti u svaki deltoidni mišić (levi i desni) kod odraslih 0. dana, zatim jednu dozu 7. dana i jednu 21. dana.

Injekciju ne davati u glutealnu regiju.

Ne sme se dati intravaskularno.

Kontraindikacije

Kontraindikacije za primarnu vakcinaciju Poznata preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci, polimiksin B, streptomycin ili neomicin.

Važe uobičajene kontraindikacije za svaku vrstu vakcinacije: u slučaju febrilnog stanja ili akutne bolesti vakcinacija se mora odložiti.

U svakom pojedinačnom slučaju mora se proceniti odnos rizika i koristi.

Kontraindikacije za postinfektivnu vakcinaciju

Imajući u vidu da utvrđena infekcija besnilom po pravilu ima smrtni ishod, ne postoje kontraindikacije za vakcinaciju u cilju lečenja.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja:

Kao i sve ostale vakcine, Verorab možda neće zaštititi 100% sve vakcinisane osobe.

Koristiti sa oprezom kod osoba koje imaju dokazanu alergiju na polimiksin B, streptomycin ili neomicin(koji mogu biti prisutni u tragovima u vakcini) ili na bilo koji drugi antibiotik iz iste grupe.

Mere opreza:

Preporuke u pogledu rasporeda primene vakcine moraju se vrlo pažljivo poštovati.

Serološke provere (dokazivanje neutralizujućih antitela koristeći RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) metodu treba redovno izvoditi (videti tabelu 1.).

Kad se vakcina primenjuje kod osoba za koje se zna da su imunodeficientne zbog imunosupresivnog oboljenja ili istovremene imunosupresivne terapije (npr. kortikosteroidima), serološku proveru nivoa antitela treba izvršiti 2 do 4 nedelje posle vakcinacije.

Injekcija se ne sme dati intravaskularno. Pre injekcije vakcine mora se proveriti da igla nije ušla u krvni sud.

Kao i u slučaju svih vakcina koje se primenjuju parenteralno, preporučuje se da su uvek spremni odgovarajući lekovi i uslovi za preduzimanje potrebnih mera u slučaju anafilaktičke reakcije neposredno posle vakcinacije, naročito u slučaju postinfektivne vakcinacije osoba za koje se zna da su preosetljive na polimiksin B, streptomycin, neomicin ili druge antibiotike iz ove grupe.

Kao i kod drugih vakcina, koje se aplikuju intramuskularno, Verorab treba pažljivo primenjivati kod osoba sa poremećajima hemostaze, npr. sa hemofilijom ili trombocitopenijom, da ne bi došlo do krvarenja.

Potencijalni rizik od apneje i potrebu za respiratornim monitoringom tokom 48 – 72h treba uzeti u obzir kada se vrši primarna imunizacija prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije) i posebno kod dece sa prethodnom istorijom respiratorne nezrelosti. S obzirom na veliku korist vakcinacije u ovoj populaciji novorođenčadi, vakcinaciju ne bi trebalo uskratiti ili odlagati.

Do reakcije anksioznosti, uključujući vazovagalnu sinkopu, hiperventilaciju ili reakcije izazvane stresom može doći posle ili čak i pre vakcinacije, usled straha od igle. Ta reakcija može biti praćena sa nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida ili partestezijska. Važno je da se sprovedu procedure radi zaštite od povređivanja prilikom ovih reakcija.

Ovaj lek sadrži fenilalanin. Moguće štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kortikosteroidi i drugi imunosupresivni lekovi mogu da ometaju stvaranje antitela i dovedu do neuspeha vakcinacije (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Kada uz vakcinu protiv besnila treba dati i antirabijske imunoglobuline, preparati se ne smeju mešati u istom špricu, niti ubrizgati na isto mesto. Ako je moguće, vakcinu treba dati na suprotnu stranu od mesta primene imunoglobulina. (videti deo Inkompatibilnost).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U jednom ispitivanju reproduktivne i razvojne toksičnosti sprovedenoj kod životinja u kojoj su korišćene ostale inaktivisane antirabične vakcine proizvedene na VERO ćelijama, nije zabeleženo štetno dejstvo na reprodukciju kod ženki kao ni na prenatalni i postnatalni razvoj.

Klinička upotreba vakcine protiv besnila (inaktivisani „WISTAR“ PM/WI38 1503-3M soj virusa besnila) kod limitiranog broja trudnoća nije pokazala bilo kakve malformativne ili fetotoksične efekte.

S obzirom na ozbiljnost bolesti, vakcinacija je indikovana tokom trudnoće, u skadu sa uobičajenim rasporedom vakcinacije, u slučaju visokog rizika od izloženosti zarazi.

Dojenje

Vakcina se može primeniti tokom dojenja.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon vakcinacije često je prijavljivana vrtoglavica (videti deo Neželjena dejstva). Moguće je da vakcina može imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Podaci iz kliničkih ispitivanja

Sledeći neželjeni događaji izdvojeni su iz nekoliko kliničkih ispitivanja i iz posmarketinške upotrebe..

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti pojavljivanja na:

veoma česte ($\geq 1/10$),

česte ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),

povremene ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$),

retke ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$),

veoma retke ($< 1/10000$) i

nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Iskustva iz kliničkih ispitivanja

Poremećaji krvi i limfnog sistema

- Veoma često: adenopatija /limfadenopatija

Poremećaji imunskog sistema

- Često: alergijske reakcije na koži, osip, pruritus (*svrab*) i edem.
- Povremeno: urtikarija, angioedem, dispneja

Poremećaji nervnog sistema

- Često: glavobolja, vrtoglavica, pospanost

Gastrointestinalni poremećaji

- Često: bol u abdomenu, mučnina
- Povremeno: dijareja

Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva

- Veoma često: mijalgija
- Često: artralgija, jeza

Opšti poremećaji i stanje na mestu primene

- Veoma često: bol na mestu injekcije, povišena telesna temperatura, opšta slabost
- Često: crvenilo, svrab, hematoma i/ili induracija na mestu injekcije, astenija, simptomi slični gripu
- Povremeno: edem na mestu injekcije

Postmarketinška iskustva

Pored napred navedenih, sledeći neželjeni događaji su registrovani vrlo retko (<1/10 000) u periodu post-marketinškog praćenja. Na osnovu spontanijh prijava, njihova učestalost je procenjena u odnosu na broj prijavljenih događaja i procenjeni broj pacijenata.

Poremećaji imunskog sistema

- Anafilaktičke reakcije
- Reakcije tipa serumske bolesti

Poremećaji nervnog sistema

- Encefalopatije, konvulzije

Poremećaji uha i labirinta

- Iznenadni gubitak sluha *koji može da perzistira

Gastrointestinalni poremećaji

- Povraćanje

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Apneja kod prevremeno rođene dece (rođene u 28. gestacionoj nedelji ili ranije)(pogledati odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi preoziranja.

Lista pomoćnih supstanci

Prašak: maltoza, albumin rastvor, humani.

BME medium: mešavina mineralnih soli, vitamini, dekstroza i aminokiseline uključujući L-fenilalanin

Rastvarač: natrijum-hlorid, voda za injekciju.

Inkompatibilnost

Ova vakcina se ne sme mešati sa ostalim medicinskim proizvodima.

Antirabijski imunoglobulini i vakcine se ne smeju nikada mešati u istom špricu ili ubrizgavati na isto mesto.

Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: Nakon rekonstitucije vakcinu upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak Rok upotrebe

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje: Prašak se nalazi u bočici (staklo tip I) sa čepom od hlorbutil gume, aluminijumskim prstenom i polipropilenskim flip-off poklopcem. Rastvarač se pakuje u stakleni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom od hlorobromobutilne gume i sa pričvršćenom iglom.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica sa praškom i napunjen injekcioni špric sa rastvaračem i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstituisanje vakcine:

- Skinuti kapicu bočice sa vakcinom.
- Ubrizgati sadržaj napunjenog injekcionog šprica u bočicu sa praškom.
- Blago protresti bočicu da se dobije homogena suspenzija vakcine. Rekonstituisana vakcina je bistra.
- Odmah izvući u špric 0,5 mL suspenzije.
- Ubrizgati.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima