菲諾犬狂犬病疫苗

VERORAB® powder and solvent for suspension for injection

本藥限由醫師使用
衛部菌疫輸字第000969號

1. 藥品名稱

VERORAB®，為去活化之狂犬病疫苗，以粉末及溶劑配製成注射懸浮液。

2. 定性定量組成

經過混合配製後，每劑 (0.5 ml) 含有：

狂犬病病毒*，Wistar Rabies PM/WI38 1503-3M 病毒株 (去活化) ≥ 2.5 IU**

* 在非洲綠猴腎細胞 (VERO cells) 中培養

** 依美國國家衛生研究院 (NIH) 符合國際標準的檢驗方法定量

賦形劑總覽，參閱6.1

3. 劑型

以粉末及溶劑配製為懸液注射劑。

混合配製前，粉末以一顆白色均勻的藥丸呈現。

溶劑為澄澈的溶液。

4. 臨床特性

4.1. 適應症

預防狂犬病。

說明：包括暴露前預防(在可能與狂犬病病毒有所接觸之前)及暴露後預防(在已知或可能接觸狂犬病病毒後)。

VERORAB疫苗接種可預防兒童及成人感染狂犬病。

暴露於狂犬病之前的預防 (暴露前接種)

狂犬病病毒感染的高風險個體應給予暴露前接種。

對於有長期性感染風險者，應進行疫苗接種，例如從事狂犬病病毒的診斷、研究或在實驗室進行培養的工作人員。應給予追加接種以維持免疫力，以血清學檢驗加以監控(參閱4.2)。

對於下列這幾類有暴露於狂犬病病毒的經常性風險者，亦建議接種疫苗：

- 獸醫及獸醫助理、動物(包括蝙蝠)相關工作人員及森林看守員(獵場看守者)、動物標本製作者。
- 與可能攜帶有狂犬病病毒的物種(例如狗、貓、鼬獾、浣熊、蝙蝠)接觸者。
- 居住在疫區或前往疫區旅遊的成人及兒童。

暴露於狂犬病之後的預防 (暴露後接種)

在暴露之後應儘速接種疫苗，即使被狂犬病感染的風險極輕微。疫苗必須在有提供疫苗之醫療院所，經醫師診斷後，依治療時程接種。

暴露後的治療包括傷口的局部一般性治療、疫苗接種及施打狂犬病免疫球蛋白以提供被動免疫。治療方式視接觸或傷口的性質、動物病況及患者的狂犬病疫苗接種情況而定(參閱4.2)。

所有個案都必須接受傷口的局部治療。

4.2. 用法用量及給藥方式

用法用量

疫苗一劑為0.5mL，經由肌肉注射途徑接種。

疫苗的接種時程應根據疫苗接種狀況及接種者的狂犬病免疫狀態來決定(參閱表1及表2)。

暴露前的疫苗接種

VERORAB (0.5 ml) 基礎接種3劑的時間分別在當日 (D0)、第7日 (D7) 及第28日 (D28)。第28日的接種可以改於第21日注射。

接種時程乃依據世界衛生組織 (WHO) 的建議。

建議施以追加接種及定期進行血清學檢驗，以評估接種者的血清轉換狀態。追加接種及檢驗的頻率如表1所示。

每次追加接種為施打一劑0.5mL的疫苗。

以細胞培養的狂犬病疫苗 (以非洲綠猴腎細胞 (VERO cell) 或人類雙套染色體細胞 (HDCV) 培養的狂犬病疫苗) 進行基礎接種後，可使用VERORAB進行追加接種。

表1：暴露前治療的建議，視風險性質而定

風險	風險性質	主要對象	暴露前治療
持續性	病毒持續以高濃度存在。 污染來源： 氣霧劑、與黏膜接觸、咬傷或抓傷。 暴露來源可能未知。	進行狂犬病研究或培養狂犬病病毒的實驗室人員。	基礎接種。 每6個月進行一次血清學檢驗。 *當抗體濃度低於保護閾值時，應追加接種疫苗。
經常性	暴露經常為偶發的。 污染來源： 氣霧劑、與黏膜接觸、咬傷或抓傷。 暴露來源可能未知。	① 狂犬病的實驗室診斷人員。 ② 狂犬病高發生率地區 (enzootic areas) 的獸醫、探勘洞穴者、動物相關工作人員及森林看守員。 *追加接種應於抗體濃度低於保護閾值時施打。	基礎接種。 每2年進行一次血清學檢驗。 *追加接種應於抗體濃度低於保護閾值時施打。
非經常性	暴露常常是偶發的。 污染來源： 與黏膜接觸、咬傷或抓傷。 暴露來源已知	① 低發生率地區的獸醫、動物相關工作人員及森林看守員。 ② 獸醫系學生。 ③ 至高發生率地區 (enzootic areas) 旅遊者。	基礎接種。

* 當中和抗體完全低於保護閾值 (0.5 IU/mL, 檢驗方法為RFFIT-快速螢光抑制試驗) 時，應追加接種疫苗。

免疫不全者於疫苗接種後2-4週應進行血清學檢驗。若檢驗結果顯示抗體濃度完全低於0.5 IU/mL，則應追加接種一劑疫苗。

暴露後的疫苗接種

暴露後的治療包括傷口的局部一般性治療、疫苗接種及必要時施打狂犬病免疫球蛋白以提供被動免疫。治療方式視接觸或傷口的性質 (參閱表2)、動物病況 (參閱表3) 及患者的狂犬病疫苗接種情況而定。

急救：傷口的局部治療

所有咬傷及抓傷的局部治療非常重要，應立刻處理。

急救的建議包括立刻以水及肥皂、清潔劑、優碘或對狂犬病病毒證實有破壞作用的任何物質沖洗傷口至少15分鐘。若手邊沒有肥皂或抗病毒劑，傷口應使用大量的水沖洗。

如有需要，可再加上破傷風的預防性治療及抗生素治療以預防狂犬病之外的感染。

疫苗接種

表2：世界衛生組織(WHO)依各種不同暴露型態，對暴露後治療所訂定的規範

暴露分類	接觸方式 ^a	暴露程度	治療建議
I	碰觸或餵食動物 被動物舔舐完好的皮膚	無	若能取得可信的個案病史資料，則不需治療。 若個案的病史不可靠，則進行治療。
II	輕咬裸露的皮膚 沒有流血的輕微抓傷或擦傷	輕度 (Minor)	立刻施打疫苗 ^b (請見註解 ^c)
III	單處或多處穿過真皮 (transdermal) 的咬傷或抓傷 動物舔舐有傷口的皮膚 動物唾液污染黏膜 (如舔舐) 暴露於有蝙蝠的環境中	嚴重	立刻施打狂犬病免疫球蛋白及疫苗 ^b (請見註解 ^c)

a) 曾暴露於嚙齒動物、兔及野兔者，很少需進行特定之抗狂犬病治療。

b) 若來自低危險區域之明顯健康的犬或貓已受管控制觀察，可能可延遲進行特定治療。

c) 若動物為犬或貓且經過10日觀察期仍保持健康者，或動物已接受安樂死且經適當之實驗室判定為狂犬病陰性反應者，可停止其治療。除了瀕臨絕種之動物外，其他經懷疑患有狂犬病之家畜及野生動物應進行安樂死，且其組織應進行適當之實驗室檢測。

表3：依動物病況所採取的行動

狀況	採取行動		註解
	動物	病患	
無法取得該動物 可疑或非可疑的情況		應至狂犬病治療中心接受治療	應 ^(b) 完成治療
死的動物 可疑或非可疑的情況	將腦送至核准的實驗室進行分析	應至狂犬病治療中心接受治療	若檢驗結果為陰性，則停止治療 ^(b) ，反之則繼續治療。
活的動物 非可疑的情況	交由獸醫觀察 ^(a)	延後狂犬病的治療	依據獸醫觀察動物的結果繼續治療 ^(b)
活的動物 可疑的情況	交由獸醫觀察 ^(a)	應至狂犬病治療中心接受治療	若獸醫的觀察結果排除最初的懷疑，則停止治療 ^(b) ，反之則繼續治療。

^(a)根據世界衛生組織(WHO)的建議，獸醫對狗和貓的最短觀察期為10天。

^(b)依暴露分類所給予的治療建議：參閱表2。

暴露後的疫苗接種應於暴露後儘可能快速至有提供疫苗之醫療院所，經醫師診斷後，依治療時程接種。

無免疫力個體的疫苗接種 (未曾接受過暴露前疫苗接種的患者)

• Essen 接種時程

VERORAB (0.5 ml) 共施打5次，分別在當日第0日、第3日、第7日、第14日及第28日接種。

或

• Zagreb 接種時程 (時程表 2-1-1)

VERORAB (0.5 ml) 共施打4劑，當日(D0)在右側及左側三角肌部位各施打1劑，之後分別在第7日(D7)及第21日(D21)於三角肌部位施打1劑(參閱接種方式)。

對於嚴重暴露(WHO暴露程度分類第三類)之病患建議採行第0、3、7、14及28日之疫苗接種時程。除非能確認動物的健康狀態，否則不可中止疫苗接種(參閱表3)。

若個案的暴露程度為第三類 (世界衛生組織(WHO)之分類，參閱表2)，則接種第1劑狂犬病疫苗時，應同時施打狂犬病免疫球蛋白。狂犬病免疫球蛋白的給藥劑量如下：

人類狂犬病免疫球蛋白 20 IU/每公斤體重

馬狂犬病免疫球蛋白 40 IU/每公斤體重

將建議劑量的狂犬病免疫球蛋白儘可能注入傷口及傷口周圍的深處，剩餘的狂犬病免疫球蛋白應選擇在離疫苗接種處較遠的部位肌肉注射。

如需更多資訊，請參考狂犬病免疫球蛋白 (Robies Immunoglobulins; RIG) 的 SmPC (Summary of Characteristics)。

如果可能，狂犬病疫苗的施打部位應在狂犬病免疫球蛋白施打部位的對側。

若免疫不全者的暴露程度為第二類(世界衛生組織(WHO)之分類，參閱表2)，則接種狂犬病疫苗時亦應同時施打狂犬病免疫球蛋白。

有免疫力個體的疫苗接種 (確定已接受完整的暴露前疫苗接種的患者)

當過去已接種疫苗(細胞培養的狂犬病疫苗)的患者暴露於狂犬病病毒：應於當日 (D0) 及第3日 (D3) 分別接種一劑疫苗。狂犬病免疫球蛋白則無需給予。

若暴露前疫苗接種不完全或患者的免疫狀態未知，可能需要給予完整的暴露後治療 (RIG加上5劑疫苗)。

若患者為免疫不全，應給予完整的暴露後治療(參閱無免疫力個體的疫苗接種)。

兒童族群

VERORAB 於成人及兒童的用法用量皆相同。

接種方式

接種本產品前，請詳閱注意事項。

疫苗僅可肌肉注射，出生後12個月內通常施打於大腿的前外側，滿12個月後兒童及成人則施打於三角肌部位。

不可接種於臀部。

不可經由靜脈注射。

接種前之疫苗混合配製說明請參閱6.6。

4.3 禁忌

暴露前接種

對活性成分、或任何一種賦形劑(詳列於6.1)、polymyxin B、streptomycin、neomycin 或任何同類的抗生素、對先前曾注射過的疫苗或其中相同的成分過敏。

當有發燒或急性時，疫苗應延後接種。

暴露後接種

因為狂犬病具有致命性，因此沒有暴露後的接種禁忌。

4.4 警語及注意事項

警語

不可接種於臀部，因為接種於此部位會造成中和抗體效價較低。

如同所有的疫苗一樣，VERORAB可能無法保護100%的接種者。

對polymyxin B、streptomycin、neomycin(微量殘留於疫苗中)或任何同類抗生素過敏者，接種疫苗時應小心。

注意事項

接種時程之建議應嚴格遵守。

應定期進行血清學檢驗(使用快速螢光灶抑制試驗法(RFFIT)檢驗中和抗體)(參閱表1)。

若接種疫苗者因免疫抑制性疾病或併用免疫抑制藥物治療(例如腎上腺皮質類固醇)而有免疫不全的情況，則應於疫苗接種後之2-4週進行血清學檢驗(參閱4.2)。

不可靜脈注射：應確保針頭不會刺入血管。

如同接種所有的注射性疫苗一樣，應備妥適當的藥物並加以觀察，以應付萬一在疫苗接種後發生罕見的過敏性休克反應，特別是對polymyxin B、streptomycin、neomycin 或任何同類抗生素過敏的患者給予暴露後接種時。

如同接種所有的注射性疫苗，有血小板減少症或凝血疾病的患者接種VERORAB時應小心，肌肉注射可能引發這些患者出血。

太小的早產兒(妊娠週數≤ 28週)進行一系列基礎接種時，有引發窒息的危險，因此必須進行48-72小時的呼吸監測，特別是那些有呼吸系統發育不全病史者。因疫苗接種對這群嬰兒有很大益處，故疫苗接種不應被拒絕或延後。

接種疫苗之後(甚至之前)，可能會產生焦慮相關反應，包括血管迷走神經反應(暈厥)，過度換氣或壓力相關反應；這是對針頭注射所產生的一種心理反應，並可能伴有一些神經系統症狀，如短暫的視覺障礙和感覺異常。應做好準備以預防因暈倒而受傷。

4.5 與其他藥物之交互作用及其他形式交互作用

腎上腺皮質類固醇及免疫抑制藥物可能會干擾抗體的生成，因而導致疫苗接種無效(參閱4.4)。

狂犬病免疫球蛋白和疫苗絕對不可以混合在同一支注射器內或施打於相同部位(參閱6.2)。

如果可能，狂犬病疫苗應施打於狂犬病免疫球蛋白施打部位的對側。

4.6 懷孕與授乳

懷孕

根據一項對生殖及發育之影響的動物毒性研究顯示，由VERO cells 培養的另一個去活化狂犬病疫苗並不會對雌性動物的生殖能力及胎兒的產前及產後發育造成任何不良的影響。

根據目前為止少數在懷孕期間接種狂犬病疫苗(去活化“WISTAR Rabies PM/WI 38 1503-3M 病毒株”)的臨床數據顯示，本疫苗無任何的致畸性或胎毒性。基於狂犬病的嚴重性，若為高度感染風險者，懷孕期間應配合一般的疫苗接種時程進行注射。

授乳

授乳期間可以接種本疫苗。

4.7 對開車及操作機械的影響

疫苗接種後常有暈眩的報告(參閱4.8)。該副作用會暫時影響開車或操作機械的能力。

4.8 不良反應

臨床研究及上市後使用曾有不良反應的報告。

不良反應的發生頻率等級：

- 極常見：≥1/10
- 常見：≥1/100 ~ <1/10
- 不常見：≥1/1,000 ~ <1/100
- 罕見：≥1/10,000 ~ <1/1,000
- 極罕見：<1/10,000，包括零星個案

臨床試驗之經驗

血液及淋巴系統疾病

極常見：腺病/淋巴結腫大

免疫系統疾病

常見：皮膚過敏反應，例如皮疹、搔癢、水腫

不常見：蕁麻疹、血管性水腫、呼吸困難

神經系統疾病

常見：頭痛、暈眩、嗜睡

胃腸道疾病

常見：腹痛、噁心

不常見：腹瀉

肌肉骨骼及結締組織疾病

極常見：肌痛

常見：關節痛、顫抖

全身性疾病及注射部位狀況

極常見：注射部位疼痛、發燒、倦怠

常見：注射部位紅斑、注射部位搔癢、注射部位血腫、注射部位硬結、無力、類流感症狀

不常見：注射部位腫脹

上市後使用之經驗

除了上列所述，以下的不良反應亦曾被報告過。因為這些不良反應是自發性報告，因此無法計算出準確的發生率。然而，依據銷售劑數推算，這些不良反應的發生應極為罕見 (<1/10,000)。

免疫系統疾病

過敏性反應(anaphylactic reaction)、類血清疾病反應

神經系統疾病

腦病、痙攣

耳聾和內耳方面的疾病

突然的聽力損失*

*可能會持續存在

呼吸、胸腔及中膈疾病

太小的早產兒(妊娠週數≤ 28週)可能有窒息現象(參閱4.4)。

胃腸道疾病

嘔吐

疑似不良反應的報告

藥物上市後的疑似不良反應通報是很重要的。這使藥物的利益/風險平衡得以持續監測。醫護人員被要求透過全國藥物不良反應通報系統通報任何疑似的不良反應。

4.9 過量

無疫苗接種過量的報告。

5. 藥理學特性

5.1 藥物藥效學特性

藥理治療分類：狂犬病疫苗

ATC代碼：J07BG01

暴露前

疫苗於當日(D0)、第7日及第28日(或第21日)接種3劑後，血清抗體就可達到≥0.5 IU/ml，此為世界衛生組織認可的保護效價。此免疫力必須追加接種疫苗才能維持。

暴露後

成人暴露於狂犬病病毒後的治療已做過相關研究。受試者於當日(D0)、第3日、第7日、第14日及第28日經由肌肉注射接種5劑疫苗並且注射狂犬病免疫球蛋白。所有受試者從第14日的第3次接種後，其血清抗體濃度就已超過0.5 IU/ml，此為世界衛生組織認可的保護效價。

對於已經獲得免疫的受試者，於暴露後間隔3天施打2劑疫苗(當日(D0)及第3日)可使血清抗體濃度>0.5 IU/ml，此為世界衛生組織認可的保護效價。這些個案不需注射狂犬病免疫球蛋白。

若人類的狂犬病免疫球蛋白(HRIG)或馬的狂犬病免疫球蛋白(ERIG)與 Zagreb 療程的最初2劑狂犬病疫苗同時施打，可能會使中和性抗體的平均效價稍微下降。

5.2 藥物動力學特性

未做過藥物動力學研究。

5.3 臨床前安全性資料

根據對動物所作的毒性研究(急性、亞急性及慢性毒性)，未觀察到任何毒性反應或標的器官毒性。

6. 劑學特性

6.1 賦形劑

粉末*：Maltose, 20% Human albumin solution, Basal Medium Eagle (BME: mixture of mineral salts, vitamins, dextrose and amino-acids including L-Phenylalanine), Water for injections

*係指在凍晶乾燥階段前的組成份。

溶劑：Sodium chloride, Water for injections

6.2 不相容性

狂犬病免疫球蛋白及狂犬病疫苗絕對不可以混合於同一支注射針筒內或施打於相同部位。本產品不可與其他藥物或其他疫苗混合。

6.3 架儲期

詳參閱產品外包裝。

疫苗在混合配製後應立刻使用。

6.4 儲存注意事項

疫苗應儲存於冰箱(2°C - 8°C)。不可冷凍。

疫苗應存放於原有的外包裝內，避免日照。

疫苗在混合配製後的保存條件，請參閱6.3。

6.5 容器材質與容量

狂犬病疫苗：裝有粉末的玻璃小瓶(第I類玻璃)附有瓶塞(chlorobutyl材質)及瓶蓋

其溶劑：

1. 0.5 ml溶劑預填於有柱塞擋(chlorobutyl或bromobutyl材質)的注射針筒(第I類玻璃)內 - 每盒1支裝
2. 0.5 ml溶劑安瓿(第I類玻璃) - 每盒五支裝
3. 0.5 ml溶劑預填於有柱塞擋(chlorobutyl或bromobutyl材質)的注射針筒(第I類玻璃)內 - 每盒10支裝

6.6 丟棄及其他處理的注意事項

疫苗混合配製：

- 取下疫苗粉末玻璃小瓶的瓶蓋
 - 將溶劑注入裝有粉末之玻璃小瓶內
 - 輕輕振搖後，得到均勻的疫苗懸浮液。混合配製後的疫苗為澄清均勻的液體。
 - 抽出0.5 ml懸液後立刻注射。
- 任何未使用過的藥品或廢棄物應依據當地法規丟棄。

製造廠廠名及廠址

原料藥及稀釋液製造廠

廠名：SANOFI PASTEUR

廠址：Parc Industriel d'Incarville, 27100 Val de Reuil, France

製劑廠

廠名：SANOFI PASTEUR

廠址：1541, Avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France

委託包裝廠(貼標)

廠名：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：賽諾菲股份有限公司

藥商地址：11010台北市松仁路3號7樓

Ref: RA_0503968 v5 and RA_0503971 v5

更新日期：Aug-2018